UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VERHALTEN DER LEBERDURCHBLUTUNG IN NARKOSE

Roland Tauber

1967

Aus Institut und Poliklinik für Physikalische Therapie und
Röntgenologie der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. H. v. Braunbehrens)

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VERHALTEN DER LEBERDURCHBLUTUNG IN NARKOSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Roland Tauber
aus Aussig

München 1967

DISSERTATIONSDRUCK - S C H Ö N -
- 8 München 23 - Belgradstraße 11

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. W. Pabst

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. von Braunbehrens

Dekan: Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 4.7.1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinem verstorbenen Vater

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsübersicht

Seite

A. Einleitung 1

1. Allgemeines über die Narkose, Hinweis auf eventuell auftretende Organschädigungen 1

2. Leberfunktion 2

a. Galleproduktion 2
b. Die Glykogenspeicherung, die Harnstoff- und Harnsäureproduktion u. a. m. 2

3. Methoden zur Untersuchung der Leberdurchblutung 3

a. Extraktionsmethoden 4
b. Kalorimetrische Methoden 5
c. Kolloidmethoden 6

4. Charakterisierung der verwendeten Narkotika 10

a. Halothan 10
b. Presuren 11
c. Neuroleptanalgesie 14

B. Methode 16

C. Ergebnisse 23

1. Überblick über die getesteten Patienten 23

2. Klärwertkonstanten der einzelnen Messungen nach Narkosemitteln aufgeschlüsselt 24

3. Bromthaleinwerte nach Narkosemitteln aufgeschlüsselt 25

4. Statistische Auswertung der Meßergebnisse 26

a. Mittelwertstatistik 26
b. Varianzanalyse zwischen den Gruppen zum gleichen Zeitpunkt 29
c. Mittelwertvergleich innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Bestimmungszeitpunkten 31
d. Varianzanalyse der Mittelwerte ohne Berücksichtigung des Narkotikums für das Gesamtkollektiv der getesteten Patienten zu verschiedenen Bestimmungszeitpunkten 35
e. Mittelwertvergleich nach Narkosemittel und Zeitpunkt der Messung 37

Seite

5. Bromthaleinwerte nach Narkosemitteln aufgeschlüsselt 39

6. Blutdruckwerte nach Narkosemitteln und in Gesamtheit aufgeschlüsselt 41

D. Diskussion 47

E. Zusammenfassung 49

F. Literatur 51

A. EINLEITUNG

1. Allgemeines über die Narkose, Hinweis auf eventuell auftretende Organschädigungen

Erst durch eine allmähliche Entwicklung der Anästhesie war es möglich, größere und längere Operationen schmerzlos und für den Patienten weitgehend gefahrlos durchzuführen. Meist kommt heute eine sogenannte Kombinationsnarkose in Anwendung. Prinzipiell wäre sie so zu verstehen, daß der Schlaf mit einem "Schlafmittel", z. B. Barbituraten und die Schmerzlosigkeit durch Lachgas bzw. starke Analgetika erzeugt wird. Zusätzlich können muskelerschlaffende Mittel, wie z. B. Curare oder dergleichen injiziert werden. Durch Variierung dieser einzelnen Faktoren ist es möglich, die Narkose gut zu steuern, bzw. sie den Umständen entsprechend möglichst flach zu halten. Bei größeren Operationen wird intubiert und künstlich beatmet.

Obwohl die einzelnen Substanzen (Barbiturate, Analgetika, Neuroleptika, Inhalationsnarkotika) in relativ niedriger Dosierung zugeführt werden, hat jedes Medikament neben seiner spezifischen Wirkungsweise auch unerwünschte oder, in höherer Dosierung, eventuell auch toxische Nebenwirkungen. So beeinträchtigen bekanntlich Barbiturate und Analgetika Atmung und Kreislauf, auch tritt, wie vor allem neuere Untersuchungen gezeigt haben, bei vielen Narkotika eine Schädigung des Leberstoffwechsels auf. Es ist deshalb wichtig, ein Narkotikum mit möglichst geringer Toxizität zu finden.

In der vorliegenden Arbeit versuchten wir festzustellen, ob durch die nachfolgend angeführten Narkotika etwa eine Leberschädigung, d. h. Parenchymschädigung hervorgerufen wird, ob eine Durchblutungsänderung eintritt, etwa im Sinne einer Mehr- oder Minderdurchblutung und ob zwischen diesen beiden Faktoren eventuell eine Korrelation besteht. Geprüft wurde das Inhalationsnarkotikum Halothan, das i. v. injizierbare Presuren sowie die Kombination der beiden Grundelemente der Neuroleptanalgesie Fentanyl und Dehydrobenzperidol.

2. Leberfunktion

Der Feinbau der Leber entspricht ihren verschiedenen Aufgaben, die man in zwei Gruppen unterteilen kann:

a. Die Galleproduktion

Sie ist die Leistung einer exokrinen Drüse. Das Rohmaterial, Blutabbauprodukte aus der Milz wird der Leber über das Pfortaderblut zugeführt. Das Gefäßsystem dieses Blutes löst sich in der Leber in Kapillaren auf, um mit den Leberzellen in engsten Kontakt zu kommen. Jede Leberzelle steht auf der einen Seite mit einer Blutkapillare, auf der anderen Seite mit einer Gallenkapillare in Berührung, in die sie die vom Parenchym produzierte Galle über den ductus hepaticus und ductus choledochus zum duodenum abführt.

b. Die Glykogenspeicherung die Harnstoff- und Harnsäureproduktion u. a. m.

Diese Leistungen entsprechen einer Drüse mit inne-

rer Sekretion, denn die genannten Stoffe werden nicht durch einen Ausführungsgang, sondern direkt ins Blut abgegeben. Das venöse Pfortaderblut ist mit den im Darm aufgesaugten Kohlehydraten und Eiweißkörpern und den Stoffwechselprodukten von Milz und Pankreas beladen. In der Leber verzweigt sich die Pfortader zu Kapillaren, um mit dem Parenchym in engste Berührung zu kommen. Im Abfluß aus der Leber sammelt sich dieses nunmehr veränderte Blut in einem zweiten Venensystem, den Vv. hepaticae. Der Innenwand der Kapillaren zwischen diesen beiden Venensystemen, die durch keine membrana propria von der Leberzelle getrennt sind, liegen sternförmig verzweigte Zellen auf, die die Fähigkeit haben, im Blut kreisende Substanzen in sich aufzunehmen. Diese Zellen gehören zum reticuloendothelialem System und werden als v. Kupffersche Sternzellen bezeichnet.

So ist die Leber mit ihrem feinen anatomischen Bau ein Organ, welches die Leistungen der äußeren mit denen der inneren Sekretion in sinnvoller Weise vereint. Das leitende Prinzip ist dabei die breiteste Berührung des Pfortaderblutes mit den Leberzellen. Daraus resultiert die starke Durchblutung der Leber, die H e i l m e y e r (41) mit 25 % des Herzminutenvolumens angibt. Dieses Arbeitsprinzip gibt die Möglichkeit, die Durchblutung des Organs mit verschiedenen Methoden zu messen. Aus den Ergebnissen zieht man unter Umständen auch Schlüsse auf die Funktionstüchtigkeit der Leber.

3. Methoden zur Untersuchung der Leberdurchblutung

Während man sich früher nur auf die im Tierexperiment gewonnenen Erfahrungen (5, 30, 37, 85) stützen konnte, ist es heute möglich, die Bestimmung des

Leberblutdurchflusses beim Menschen ohne chirurgischen Eingriff durchzuführen. Es gibt drei Methoden die für klinische Zwecke geeignet sind und weitgehend physiologischen Verhältnissen entsprechen.

a. Extraktionsmethoden

B r a d l e y (8) entwickelte eine auf dem Fick'schen Prinzip beruhende Methode, wobei die Durchblutung der Leber durch Division der pro Zeiteinheit durch das Parenchym aus dem Blut extrahierten Substanz durch die Differenz ihrer Konzentrationen im arteriellen und venösen Blut des Organs errechnet wird. Das von ihm verwendete Bromsulfalein wird von den Parenchymzellen der Leber aus dem Blut extrahiert und durch die Galle ausgeschieden (86, 87). Da die Galle nicht erfaßt werden kann, war die Berechnung der extrahierten Farbstoffmenge nur dadurch möglich, daß diese durch eine Bromsulfaleininfusion konstant gehalten wurde. So ergab sich die vom Parenchym extrahierte Farbstoffmenge aus der Menge der abgelaufenen Infusionslösung. Dabei mußte zur Ermittlung der Bromsulfaleinkonzentration im venösen Blut ein Katheter in die Lebervene gelegt werden. Die Methode hat den Nachteil, daß durch die Katheterlage nur ein Teil des Leberblutes (82) gemessen wird, und dadurch Schwankungen bis zu 25 % auftreten können. Hierzu kommt, daß die Methode sowohl Durchblutung, als auch Zellfunktion erfaßt, ohne daß man beide Anteile trennen kann. Damit sind hinsichtlich der Durchblutung keine exakten Angaben zu machen.

Die von M y e r s (69) entwickelte Harnstoffmethode, die ebenfalls auf dem F i c k ' schen Prinzip beruht, wird in der Klinik nicht verwendet.

b. Kalorimetrische Methoden

Da zwischen der die Leber durchstömenden Blutmenge und dem Wärmetransport eine lineare Beziehung besteht, kann man dieses kalorimetrische Prinzip auch für die Aufzeichnung relativer Änderungen der Leberdurchblutung beim Menschen heranziehen. So wurde die Wärmeleitsonde (6, 34) und die Thermokathetersonde (31) entwickelt.

Die Wärmeleitsonde wird nach einer vorausgegangenen Leberbiopsie in die Leber eingeführt (32, 43). Durch fortlaufende Messungen der Wärmeleitzahl können auf diese Weise relative Durchblutungsänderungen in dem die Sondenspitze umgebenden Leberbezirk registriert werden. Die Nachteile liegen auf der Hand, denn es werden einerseits nur Durchblutungsänderungen im Bereich der Sonde erfaßt, andererseits wird durch die Legung der Sonde Lebergewebe verletzt und dadurch eine unphysiologische Situation geschaffen.

Gewisse Vorteile dagegen bringt die Thermokathetersonde, die in das freie Lumen (24) einer größeren Lebervene verlegt wird. So kann nach dem Vorgehen von M y e r s und T a y l o r (70) jederzeit der Portaldruck registriert und können Blutproben entnommen werden. Das Prinzip dieses Verfahrens beruht auf der indirekten Messung der Wärmekonvektion, wie sie zwischen einem angeheiztem Element und dem vorbeiströmenden Blut stattfindet. Nimmt die Strömungsgeschwindigkeit ab, so steigt die Temperatur des Elementes an und umgekehrt. Unter der Voraussetzung, daß der Blutfluß in der katheterisierten Lebervene repräsentativ für die Durchblutung des Gesamtorgans ist und keine

nennenswerten Lumenschwankungen der katheterisierten Lebervene vorliegen, kann man mit diesem Verfahren Änderungen der Leberdurchblutung ermitteln.

c. Kolloidmethoden

D o b s o n (17, 18) gelangte zu einem Verfahren, bei dem die oben angeführten Mängel wegfallen. Er ermittelt die Leberdurchblutung durch die Verschwinderate des radioaktiv markierten kolloidalen Chromphosphates. Das Prinzip der Chromphosphatmethode beruht auf der Tatsache, daß kolloidale Substanzen einer bestimmten Partikelgröße vom Reticuloendothel der Leber und der Milz aus dem Blut abgefangen werden. Da die Milz und die Leber kreislaufmäßig hintereinandergeschaltet sind, kann aus der Geschwindigkeit der Konzentrationsabnahme des markierten Kolloids im peripherem Blut auf die in der Zeiteinheit vom Kolloid geklärte Blutmenge geschlossen werden. Ist nun die Leber imstande, während einer einmaligen Passage das sie durchströmende Blut von kolloidalen Partikeln zu klären, dann ist die Geschwindigkeit der Konzentrationsabnahme des markierten Kolloids im peripherem Blut ein Maß für die in der Zeiteinheit die Leber durchströmende Blutmenge. Bei dieser Methode müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein: Erstens müssen die kolloiden Partikel die geeignete Größe besitzen, da sehr große Kolloidteilchen die Lunge nicht passieren können und andererseits sehr kleine Partikel vom Reticuloendothel der Leber nicht abgefangen werden können und wieder ins Leberblut gelangen. Zweitens muß die Teilchengröße möglichst einheitlich sein, da sonst die resultierende Kurve, die den Konzentrationsabfall anzeigt, keine reine Exponentialfunktion darstellt. Die zweite Voraussetzung ist wegen der schwer herzustellenden einheitlichen Partikelgröße nur bedingt zu erfüllen.

Von den eben geschilderten Meßmethoden entschieden wir uns für die Kolloid- und Extraktionsmethode. Nur durch Anwendung beider Methoden ist gleichzeitig die Beurteilung der Funktionsfähigkeit des Parenchyms und der Durchblutung möglich. Die Extraktionsmethode ist das Maß für den Grad der Leberzellschädigung bzw. für das funktionsfähige Parenchym. Die Kolloidmethode dient als Maß der Leberdurchblutung, denn die Kupffer'schen Sternzellen können unabhängig vom Zustand des Epithels die Kolloidteilchen aufnehmen (45, 59).

Als Kolloid verwendeten wir nicht das unter großem Zeitaufwand herzustellende Chromphosphat, sondern das von N e u m a y r (73) angegebene radioaktive Goldkolloid Au^{198} in der Modifikation, die von P e l l e r (78) angegeben und in ihrer Reproduzierbarkeit bestätigt wurde (77). Das Radiogold bezogen wir aus Amersham, es wird mit einem mittleren Durchmesser zwischen 50-200 Å (1 P) angegeben und ist mit Gelatine stabilisiert. Es hat eine Zerfallszeit von 2,7 Tagen. Pro Injektion wurden 30 µCi appliziert; bei 5 Messungen somit insgesamt 150 µCi, aus dieser Gesamtdosis resultiert eine Ganzkörperstrahlenbelastung von 1,5 r. Für die Leber ergibt sich eine Belastung von ca 1 r (33). Um die der Methode durch die Kolloidgröße anhaftenden Ungenauigkeiten auszuschalten, benützten wir für einen Probanden stets das gleiche Kolloid. Außerdem legten wir nur auf relative Durchblutungsänderungen Wert und waren somit nicht darauf angewiesen, daß die Leber allein und beim einmaligen Durchgang das Kolloid vollständig eliminiert.

Der Weg der Auswertung ist von B e h r i n g e r , P e l l e r und H a u b o l d (3, 39, 78), ausführlich geschildert und ich möchte nicht auf die Ab-

leitung der Formel eingehen, sondern diese nur erklären. Es wird nach der üblichen statistisch - mathematischen Methode der Regressionskoeffizent berechnet.

$$K = \frac{\sum (t_i \cdot \log N_i) - \bar{t} \sum \log N_i}{M \cdot (\sum t_i^2 - \bar{t} \cdot \sum t_i)}$$

t_i = Zeit der Abnahme nach Injektion in Minuten, wobei wir die erste Abnahme der Einfachheit halber als eine Minute annahmen.

$\log N_i$ = Dekadischer Logarithmus (84) der Impulsraten, gemessen im Szintillationszähler zum Zeitpunkt t_i nach Abzug des Nulleffekts.

$\bar{t}$ = Mittel der Summe von t_i.

M = $\log e = 0{,}4342945 \approx 0{,}43429$.

K = Unbekannte, die die Klärwertkonstante der Leber darstellt, sie ist durchblutungsabhängig und läßt sich rechnerisch ermitteln.

Als Extraktionsmethode benützten wir den von M a c D o n a l d (64) weiterentwickelten Bromthaleintest. Dabei gingen wir nach der von der Firma E. M e r c k A.G. (67) vorgeschriebenen Methode wie folgt vor: In eine Cubitalvene wird eine Dauerkanüle von 1,5 mm Durchmesser gelegt und 10 ml Blut entnommen (= Probe I). In die andere Cubitalvene werden 5 mg Bromthalein "M e r c k" pro kg Körpergewicht injiziert. 3 min. und 45 min. nach der Injektion werden durch die Dauerkanüle nach vorheriger Verwerfung weitere jeweils 10 ccm entnommen (= Probe II und III). Die Proben werden bei ca. 3 000 u/min. 10 min. lang zentrifugiert. Vom gewonnenen Serum wird je-

weils ein ml in zwei Reagenzgläser abpipettiert (Reihe I und Reihe II). Zu den Proben der Reihe I (I, II, III) werden je Reagenzglas drei Tropfen 5 %iger Natronlauge und zu den Proben der Reihe II je Reagenzglas drei Tropfen 5 %iger Salzsäure zugesetzt. Nach Durchmischen erfolgt die colorimetrische Ausmessung im Spektralphotometer "Elphot" der Firma A u e r h a m - m e r bei einer durch Vorsatzfilter auf 578 mu korrigierten Wellenlänge. Die Berechnung wurde nach folgender Formel durchgeführt:

$$\text{Retention} = R\,\% = \frac{100 \cdot (K_3 - K_1)}{K_2 - K_1}$$

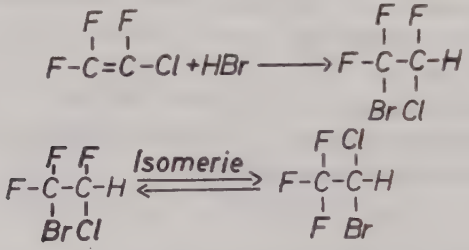
K_1 = Ia - IIa = (Leerwert Reihe I) - (Leerwert Reihe II)
K_2 = Ib - IIb = (3 Min.-Wert Reihe I) - (3 Min.- Wert Reihe II)
K_3 = Ic - IIc = (45 Min.-Wert Reihe I) - (45 Min.- Wert Reihe II)

Als Anhaltspunkte für die Bewertung können folgende Werte dienen:
Bis 5 % Retention normal. Von 5 % - 25 % mäßiger Leberschaden. Bis 75 % schwerer Leberschaden, über 75 % - 100 % sehr schwerer Leberschaden.
Der pro Patient zweimal ablaufende Test führte in keinem Fall zu einer Überempfindlichkeitsreaktion.

4. Charakterisierung der verwendeten Narkotika.

a. Halothan.

Das von uns verwendete Narkotikum Halothan der Farbwerke Hoechst wird aus Trifluorchloräthylen dargestellt, an das unter Belichtung Bromwasserstoff angelagert wird.



Dabei entsteht 1, 1, 2-Trifluor-2Chlor-1Bromäthan, das zu 1, 1, 1-Trifluor-2Chlor-2 Bromäthan (Halothan) isomeriert wird. Dieses Derivat des Kohlenwasserstoffes Äthan ist weder brennbar noch explosiv, ebensowenig die Mischung mit Sauerstoff oder Stickoxydul-Sauerstoff. Als Narkotikum ist es 4 mal stärker wirksam als Äther und doppelt so wirksam wie Chloroform (25, 38), es wird unverändert und vollkommen durch die Lungen ausgeschieden (21, 38). Für die Einleitung der Narkose ist im allgemeinen eine Konzentration von 1,2 - 2,5 Vol.-% erforderlich (53, 93), wobei Sauerstoff oder Stickoxydul-Sauerstoff als Trägergas verwandt wird. Von der Einleitungszeit bis zur Erreichung des operationsfähigen Stadiums sind 8 - 12 Min. erforderlich. Um die dadurch erreichte Narkosetiefe zu unterhalten, ist eine Halothan-Konzentration zwischen 0,5 und 1,5 Vol.-% erforderlich (89, 93). Dabei beträgt der Halothan-Verbrauch unter einem Trägerdurchfluß von 2,8 l Stickoxydul und einem Liter Sauerstoff etwa 5 - 15 ml pro Stunde. Bei diesem Narkosegemisch beträgt der Sauerstoffgehalt etwa 20 - 30 %. Nach Beendigung der Narkose erwacht der Patient sehr rasch (53, 89, 93). Durch Blockade der Sympaticusganglien tritt im Verlauf der Narkose eine Verminderung der

Schlagfrequenz des Herzens auf, und es kommt zu einem Blutdruckabfall (16, 22, 46, 96). Der Blutdruckabfall ist bei einer Konzentration von 2 Vol.-% Halothan im allgemeinen 20 - 30 mm Hg.

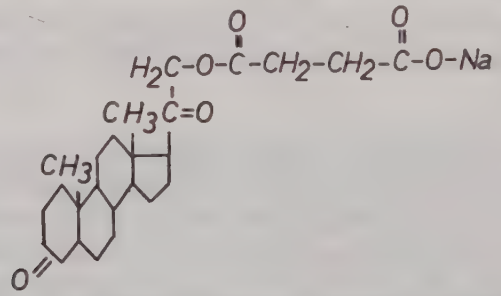
Eine Konzentration über 3 Vol.-% ist zu vermeiden, da durch unerwünschte Blutdrucksenkung Kollapsgefahr und Atemdepressionen (53, 93) auftreten, die schließlich zu Atemlähmung und schließlich zu Herzstillstand führen können (53, 74, 89, 93). Ein großer Vorteil des Narkotikums ist die schnelle und leichte Steuerbarkeit (55).

Über den Einfluß des Halothans auf die Leber finden sich in der Literatur die widersprechensten Angaben (80). Während im amerikanischen Schrifttum seit 1958 eine Reihe von Berichten erschien, die dem Halothan eine massive Leberschädigung, die oft zum Tode führt, nachsagen (9, 35, 40, 53, 62, 67, 93, 94, 95), wurde Halothan auf der Anästhesie-Tagung am 29. und 30. Mai 1964 rehabilitiert (51). Während H e n k e und S c h u s t e r (42), M o e s c h l i n (71), A f f o l t e r und Mitarbeiter (1) Halothan als ein gefährliches Lebergift bezeichnen, halten H ü g i n (47), F r e y (26) und H i l s c h e r (44) die angeführten Angriffe für nicht stichhaltig.

b. Presuren

Unter Steroiden versteht man eine Gruppe von Lipoiden, welche sich in ihrer chemischen Struktur vom Kohlenwasserstoff Steran ableiten. Das Steran setzt sich aus einem Phenanthrenring und einem Fünferring zusammen. Zu den Steroiden gehört eine Reihe bekannter Stoffe: Cholesterin, Gallensäuren, Sexualhormone, Vitamin D und Saponine (54).

Eine Reihe von Steroidhormonen besitzt neben ihrer spezifischen Hormonwirkung in großen Dosen eine anästhesierende Eigenschaft, wie S e l y e (88) 1941 im Tierversuch feststellen konnte. Der Gedanke lag nahe, eine Steroidverbindung zu schaffen, die als Anästhetikum für den klinischen Gebrauch verwendet werden konnte. L a u b a c h und Mitarb. (61) fanden eine solche Substanz, die heute in Deutschland von der Fa. Schering AG. (Berlin) unter der Bezeichnung Presuren hergestellt wird. Das von ihnen entwickelte Pregnan-21-01-3, 20 dionhemisucciant-Na oder Hydroxydion ist wasserlöslich und hat folgende Formel:



Das **Einschlafen** des Patienten erfolgt langsam und allmählich, wobei die Applikationsgeschwindigkeit keine Rolle spielt (91). Die Latenzzeit bis zur vollen Wirkungsentfaltung des Steroids beträgt bei direkter i. v. Injektion etwa 5 - 11 min. (14, 15) beim Dauertropfer 15 Minuten und mehr. Da häufig Thrombophlebitis und Venenwandreizung als Injektionsfolge auftraten (27, 58, 75, 92), empfielt es sich, die Konzentration von 0,1 % bis 0,2 % nicht zu übersteigen und mit Hilfe einer Dauertropfinfusion zu applizieren (27, 66). Auch das Anwärmen des Lösungsmittels wird empfohlen (29, 57, 58). Da zur längeren Ausschaltung der Schmerzempfindlichkeit Presuren nicht ausreicht (63), ergibt sich die Notwendigkeit einer Kombination mit anderen Anästhetika. Es wird ein Lachgas-Sauerstoffgemisch von 3:1 verwendet. Ein großer Vorteil ist die geringe Beeinflussung der Atmung (Hyperpnoe, Hypo- bzw. Apnoe) und des Kreislaufs (Blutdruckabfall, Pulsfrequenzsteigerung) (4, 63). Nach J u s t und I b e (52), S t e d t f e l d und M a t t h i a s (90), G r e w e und Mitarbeitern (36) sowie

A n t e r (2) treten im Stoffwechselverhalten keinerlei Störungen auf. Der Blutzuckerspiegel und der Rest-N steigen nicht an (81). Negative Kalium-, positive Natrium- und Chlorwerte, wie sie für den mineralocorticoiden Effekt typisch sind, werden nicht beobachtet (2).

Die Steroidnarkose ist nicht steuerbar; die Narkosedauer kann beeinflußt werden, die Narkosetiefe dagegen nicht. Bei der großen therapeutischen Breite der Steroide ist eine Überdosierung nicht möglich (2, 14, 23, 65, 91, 98).

Lebergeschädigte Ratten zeigten gegenüber lebergesunden Tieren keinen Wirkungsunterschied (76), die Leberfunktionsproben wichen auch bei starker Überdosierung des Steroids nur geringfügig von der Norm ab (92), auch nach prolongierter Verabfolgung hielten sich die Veränderungen der Eiweißfraktionen des Serums innerhalb normaler Schwankungsbreiten und es zeigten sich keine nachteiligen Organveränderungen (36, 92). Diabetiker wurden durch Presuren in ihren Blutzuckerwerten kaum beeinflußt.(79, 83). Für die Narkose beim Ikterus ist Presuren das Mittel der Wahl geworden (4), lebergeschädigte, schwerst ikterische Patienten benötigen keine kleinere Steroiddosis als lebergesunde Patienten. Dies läßt den Schluß zu, daß die Leber am Umbau und Abbau des Presuren nicht ausschlaggebend beteiligt ist. J u s t und J e b e (52) bestätigten dies mit dem klinischen Nachweis, daß 37,5 % des zugeführten Presuren unverändert durch die Nieren ausgeschieden werden. Dem gegenüber stehen aber die Angaben von L a n g e c k e r (60), der feststellt, daß im Harn nur ein Sechstel der Eingabe als Steroid mit erhaltener Seitenkette enthalten ist. Diese Inaktivierungsvorgänge fallen hauptsächlich der Leber zu, die im Steroidstoffwechsel Reduktion, Konjugation und Oxydation im stärksten Ausmaß durchführt.

Seinen Angaben zufolge wird die Seitenkette zu Carbonsäure, bzw. zu einem Steroid kleineren Moleküls.

c. Neuroleptanalgesie

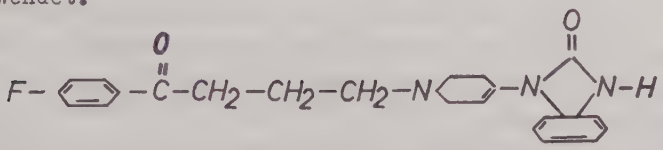
Durch die kombinierte Anwendung eines Neuroleptikums und eines Analgetikums gelang es, ein neuartiges Anästetikum zu finden (48). Auf Vorschlag von D e C a s t r o und M u n d e l e e r (13) wurde dafür der Begriff Neuroleptanalgesie eingeführt.

Als Analgetikum wird das von J a n s s e n und Mitarbeitern (49) synthetisierte Fentanyl verwendet.

1-(2-Phenyläthyl)-4-(N-propionyl-anilino)-piperidin.

Durch 0,2 bis 0,3 mg kann beim Erwachsenen eine völlige Analgesie erzeugt werden, die bereits zwei bis drei Minuten nach der intravenösen Injektion ihren Höhepunkt erreicht und nach wenigen Minuten wieder abklingt, aber eine normale Schmerzempfindung wird erst nach 20 bis 30 Minuten wieder erreicht. Fünfzehn bis zwanzig Minuten nach der Injektion tritt nach kompletter, sieben bis neun Minuten dauernder Apnoe wieder ausreichende Spontanatmung bei noch einige Zeit anhaltender Analgesie ein (12). Wiederholte Injektionen führen erneut zur Depression des Atemzentrums. Eine künstliche Beatmung ist demnach stets erforderlich. Die Ausscheidung im Urin beträgt nicht mehr als 10 % der Gesamtdosis.

Als Neuroleptikum wird Dehydrobenzperidol (Droperidol) verwendet.



1-((3-(4-Fluor-benzoyl)propyl))-4-(2-Oxo-1-benzimidazolinyl)-1, 2, 3, 6-tetrahydro-pyridin.

Sein Wirkungsmaximum wird etwa fünf Minuten nach der i. v. Injektion erreicht, dem ein rascher Abfall des Spitzeneffekts folgt. Die klinisch übliche Injektionsmenge ist 10 - 20 mg. Dabei können extrapyramidale Symptome auftreten, die sich in Torticollis, Waden- und Lendenmuskelkrämpfen oder Blickkrämpfen äußern (56).

Auffallend ist die Stabilität der kardiovasculären Funktionen während der Operation. Unmittelbar nach der Injektion tritt eine leichte Blutdrucksenkung auf, die eine Folge der Weitstellung des venösen Systems und der damit verbundenen Blutvolumenverlagerung ist.
B u h r (10) bezeichnet diese Einstellung des Blutdrucks als Stabilisierungsphase, die darauf folgende als Stabilität.

M ü n c h e n (72) fand einen minimalen Anstieg des Blutzuckerspiegels während und nach der Narkose, während die Serumelektrolyte keine wesentlichen Änderungen gegenüber den Ausgangswerten zeigen (81).

Auffallend ist die Einschränkung der Sauerstoffaufnahme durch Neuroleptanalgesie. G e m p e r l e (28) gibt die Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme 10 Minuten nach Narkosebeginn mit 45 - 50 % des Normalruhewertes an.

Die Resorption des Fentanyl erfolgt sehr schnell. Die Moleküle erreichen rasch die Kerne des Zentralnervensystems, wo sie schon in Konzentrationen von einem Gamma wirksam werden. Der Abbau des Fentanyl erfolgt wahrscheinlich über Norfentanyl mit Hilfe von Aminooxydasen in der Leber (50). Die Resorption und Verteilung des Dehydrobenzperidol erfolgt ebenfalls sehr schnell. Es wird vermutlich an subthalamisch und supraspinal gelegenen Zentren, besonders der Area cinerea, auf dem Boden des vierten Ventrikels wirksam. Der Abbau erfolgt in vivo durch hydrolytische Spaltung in das Parafluorobutyrophenon-Derivat von 4-Piperidon und Benzimidazolon. Die Ausscheidung von Fentanyl und Dehydrobenzperidol mit dem Urin ist sehr gering und beträgt wahrscheinlich nicht mehr als 10 % der Gesamtdosis (50).

Die von B o g n e r (7) durchgeführten vergleichenden Untersuchungen mit insgesamt 13 üblichen Leberfunktionsproben an 101 Patienten ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und postoperativen Werten. D o e n i c k e s (20) Versuche bei langdauernden Operationen an Patienten mit schweren Leberschäden bestätigten, daß die Leber durch Fentanyl und Dehydrobenzperidol nicht geschädigt wird.

B. M E T H O D E

Im einzelnen gingen wir folgendermaßen vor. Mindestens einen Tag vor der Operation wurde der Bromthaleintest durchgeführt. Am Tage der Operation wurde zur gleichmäßigen Blutentnahme bei jedem Patienten nach venae sectio ein etwa 20 cm langer Katheter über die vena cubitalis zur vena axillaris gelegt. An jedem Patienten wurden vier Radiogoldteste durchgeführt. Der erste etwa 30 Minuten vor Narkosebeginn. In Anschluß an die Narkose wurden die Patienten in üb-

licher Technik intubiert. In tiefer Narkose, 15 Minuten nach Narkosebeginn, erfolgte der Zweittest. Der Drittest 60 Minuten nach Operationsbeginn. Der Viertest 24 Stunden nach Operationsbeginn; zu diesem Zeitpunkt wurde auch der Bromthaleintest wiederholt. Bei vier Patienten folgte noch ein fünfter Test, nämlich 7 Tage nach Operationsbeginn. Vor Injektion der 30 µCi Au^{198} wurde ein Nullwert bestimmt und von der dritten bis elften Minute nach Injektion wurden in Zwei-Minuten-Abständen Blutproben entnommen. Wegen der Operationsvorbereitungen war es nur beim Viert- und Fünfttest möglich, nicht am gleichen Arm zu injizieren und Blut abzunehmen. Diese Fehlerquelle versuchten wir durch rasches und ausgiebiges Einlaufenlassen von Infusionsflüssigkeit bei Injektion zu vermeiden, auch verwarfen wir vor der eigentlichen Abnahme stets gleichlang und gleichviel Blut. Je ein ccm Vollblut aus den Proben wurde im Bohrlochkristall eines Szintillationszählers ausgemessen. Von den ermittelten Impulsraten wurde der Nullwert abgezogen. Außerdem wurden prae, intra und post operationem Blutdruckkontrollen durchgeführt.

Die Aufzeichnungen über die Untersuchungsergebnisse wurden gemäß der folgenden Protokollierungsbeispiele durchgeführt.

A.: Test vor Narkose K_a = 0,12096

Nr.	Zeit	Abnahmezeit	Meßwert
1	3'p.I.	15 sec.	9238
2	5'p.I.	15 sec.	6840
3	7'p.I.	15 sec.	5284
4	9'p.I.	15 sec.	4058
5	11'p.I.	15 sec.	3578

B.: Test in tiefer Narkose K_b = 0,048116

Nr.	Zeit	Abnahmezeit	Meßwert
1	3'p.I.	10 sec.	9784
2	5'p.I.	10 sec.	8100
3	7'p.I.	10 sec.	7780
4	9'p.I.	10 sec.	7374
5	11'p.I.	10 sec.	6338

C.: Test eine Std. nach Op.-Beginn K_c = 0,01439

Nr.	Zeit	Abnahmezeit	Meßwert
1	3'p.I.	10 sec.	10672
2	5'p.I.	10 sec.	10152
3	7'p.I	10 sec.	9678
4	9'p.I.	10 sec.	9608
5	11'p.I.	10 sec.	9500

D.: Test 24 Std. nach Op.-Beginn K_d = 0,05841

Nr.	Zeit	Abnahmezeit	Meßwert
1	3'p.I.	10 sec.	10500
2	5'p.I.	10 sec.	9738
3	7'p.I.	10 sec.	8718
4	9'p.I.	10 sec.	7828
5	11'p.I.	10 sec.	6530

E.: Test 7 Tage nach Op.-Beginn K_e = 0,15233

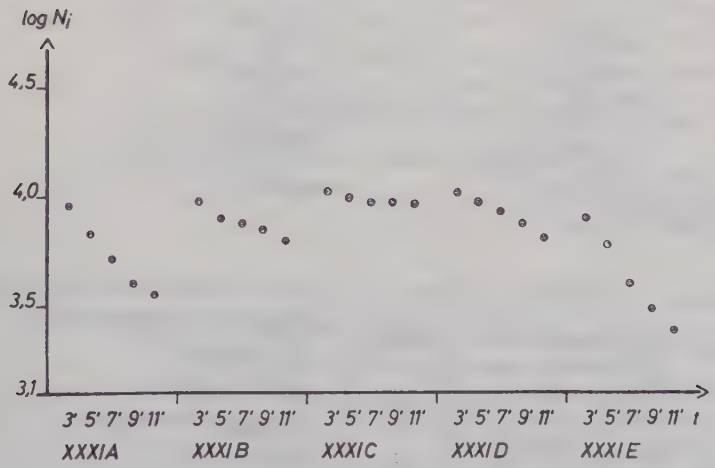
Nr.	Zeit	Abnahmezeit	Meßwert
1	3'p.I.	15 sec.	8180
2	5'p.I.	15 sec.	6048
3	7'p.I.	15 sec.	4012
4	9'p.I.	15 sec.	3152
5.	11'p.I.	15 sec.	2470

Meßwerte nach Abzug der Leerwerte

Nummer : XXXI
Name : R. H.
Diagnose : Fibulasarkom
Injektionsmenge: 30 uC pro Injektion

Datum : 4.12.64
Alter : 50 Jahre
Injektionszeit : 10 sec.

Graphische Darstellung des dekadischen Logarithmus der Impulsraten nach Abzug des Nulleffektes.



Berechnungsprotokoll für die einzelnen Regressionskoeffizienten als repräsentativer Wert für die Elimination des Radiogoldes.

Protokoll Nr.: XXXI A Name, Vorname: R.H. Diagnose: Fibulasarkom Datum: 4.12.64

N_i /min	log N_i	t_i /min	t_i^2	log $N_i \cdot t$
9238	3,96558	1	1	3,96558
6840	3,83506	3	9	11,50518
5284	3,72296	5	25	18,61480
4058	3,60831	7	49	25,25817
3578	3,55364 $\Sigma \log N_i =$ 18,68555	9 $\Sigma t_i = 25$ $\bar{T} = 5$	81 $\Sigma t_i^2 = 165$	31,98276 $\Sigma \log N_i \cdot t$ 91,32649

$$K = \frac{\Sigma (t_i \cdot \log N_i) - \bar{T} \Sigma \log N_i}{M. (\Sigma t_i^2 - \bar{T} \cdot \Sigma t_i)}$$

$K = -0,12096$

Protokoll Nr.: XXXI B Name, Vorname: R.H. Diagnose: Fibulasarkom Datum: 4.12.64

N_i/min	log N_i	t_i/min	t_i^2	log $N_i \cdot t$
9784	3,99052	1	1	3,99052
8100	3,90849	3	9	11,72547
7780	3,89098	5	25	19,45490
7374	3,86770	7	49	27,07390
6338	3,80195 $\Sigma \log N_i =$ 19,45964	9 $\Sigma t_i = 25$ $\bar{T} = 5$	81 $\Sigma t_i^2 = 165$	34,21755 $\Sigma \log N_i \cdot t$ 96,46234

$$K = \frac{\Sigma (t_i \cdot \log N_i) - \bar{T} \Sigma \log N_i}{M. (\Sigma t_i^2 - \bar{T} \cdot \Sigma t_i)}$$

$K = -0,048116$

Protokoll Nr.: XXXIC Name, Vorname: R. H. Diagnose: Fibulasarkom Datum: 4.12.64

N_i/min	log N_i	t_i/min	t_i^2	log $N_i \cdot t$
10672	4,02824	1	1	4,02824
10152	4,00655	3	9	12,01985
9678	3,98579	5	25	19,92895
9608	3,98263	7	49	27,87841
9500	3,97772 $\Sigma \log N_i =$ 19,98093	9 $\Sigma t_i = 25$ $\bar{T} = 5$	81 $\Sigma t_i^2 = 165$	35,79948 $\Sigma \log N_i \cdot t$ 99,65473

$$K = \frac{\Sigma (t_i \cdot \log N_i) - \bar{T} \Sigma \log N_i}{M (\Sigma t_i^2 - \bar{T} \cdot \Sigma t_i)}$$

$K = -0,014390$

Protokoll Nr.: XXXID Name, Vorname: H. Diagnose: Fibulasarkom Datum: 4.12.64

N_i/min	log N_i	t_i/min	t_i^2	log $N_i \cdot t$
10500	4,02119	1	1	4,02119
9738	3,98847	3	9	11,96541
8718	3,94042	5	25	19,70210
7828	3,89365	7	49	27,25555
6530	3,81491 $\Sigma \log N_i =$ 19,65864	9 $\Sigma t_i = 25$ $\bar{T} = 5$	81 $\Sigma t_i^2 = 165$	34,33419 $\Sigma \log N_i \cdot t$ 97,27844

$$K = \frac{\Sigma (t_i \cdot \log N_i) - \bar{T} \Sigma \log N_i}{M \cdot (\Sigma t_i^2 - \bar{T} \cdot \Sigma t_i)}$$

$K = -0,05841$

Protokoll Nr.: XXXIE Name, Vorname: R. H. Diagnose: Fibulasarkom Datum: 4.12.64

N_i/min	log N_i	t_i/min	t_i^2	log $N_i \cdot t$
8180	3,91275	1	1	3,91275
6048	3,78161	3	9	11,34483
4012	3,60336	5	25	18,01680
3152	3,49859	7	49	24,49013
2470	3,39270 $\Sigma \log N_i =$ 18,18901	9 $\Sigma t_i = 25$ $\bar{T} = 5$	81 $\Sigma t_i^2 = 165$	30,53430 $\Sigma \log N_i \cdot t$ 88,29881

$$K = \frac{\Sigma (t_i \cdot \log N_i) - \bar{T} \Sigma \log N_i}{M \cdot (\Sigma t_i^2 - \bar{T} \cdot \Sigma t_i)}$$

$K = -0,15233$

C. Ergebnisse

1. Überblick über getestete Patienten

Patient	G.	A.	Diagnose	Operation
I O. S.	f	72	Verschlußicterus bei Gallenblasen - Ca	Cholecystektomie, Choledochoduodenostomie
II Sch. H.	f	42	Verschlußicterus	Cholecystektomie
III M. J.	f	58	Sigma - Ca	Sigmaresektion
IV H. M.	f	72	Recidivstruma	Strumaresektion
V W. K.	f	42	Magen - Ca	Probelaparotomie
VI N. E.	m	36	Pancreascyste	Cystojejunostomie
VII St. M.	m	52	Gallenblasen - Ca	Cholecystektomie
VIII P. H.	m	26	Magengeschwür	Billroth II
IX H. A.	m	28	Struma	Strumaresektion
X O. R.	f	53	Sigma - Ca	Sigmaresektion
XI D. H.	m	57	Cardia - Ca	Abdominale Resektion
XII D. H.	m	70	Magen - Ca	Billroth II
XIII P. G.	m	61	Struma	Strumaresektion
XIV F. U.	m	59	Anus praeter	Anusrückverlegung
XV T. K.	m	54	Coecum - Ca	Hemicolektomie
XVI T. S.	m	29	Leberechinococcus	Probelaparotomie
XVII E. B.	m	60	Cardia - Ca	Abdominale Resektion
XVIII F. M.	m	41	Coecale Fistel	Hemicolektomie
XIX V. M.	m	67	Magen - Ca	Probelaparotomie
XX B. P.	m	69	Recidiv eines Magen-Ca	Gastroenterostomie
XXI W. F.	m	62	Cardia - Ca	Probelaparotomie
XXII R. J.	m	35	Ulcus jejuni pepticum	Magenresektion
XXIII L. St.	m	48	Zwerchfellhernie	Abdominaler Verschluß
XXIV L. O.	m	78	Magenpolypen	Billroth II
XXV M. O.	m	76	Rectum - Ca	Anus praeter
XXVI Sch. E.	m	22	Verbrennung 3. Grades	Deckung der Verbrennung
XXVII A. H.	m	27	Pancreasnekrose	Laparotomie
XXVIII R. H.	m	21	Rectum - Ca	Abdomino-sacrale Rectumamputation
XXIX Sch. A.	m	51	Cholelithiasis	Cholecystektomie
XXX E. M.	m	61	perf. Sigma - Ca, Ileus	Resektion des Ca
XXXI R. H.	m	50	Fibulasarkom	Fibulaköpfchenresektion
XXXII G. A.	m	58	Magen - Ca	Probelaparotomie
XXXIII H. A.	m	56	Magen - Ca	Probelaparotomie
XXXIV H. M.	m	60	Abszeß re. Rippenbogen	Abszeßeröffnung
XXXV W. M.	f	74	Verschlußikterus	Choledochusrevision
XXXVI Z. I.	f	53	Halsmelanommetastasen	Radikale Halsdrüsenausräumung

G = Geschlecht

A = Alter

2. Klärwertkonstanten der einzelnen Messungen nach Narkosemitteln aufgeschlüsselt

Patient	Narkosemittel	K_a	K_b	K_c	K_d	K_e
I O.S.	Halothan	0,1824	0,1127	0,0843	0,0900	
II Sch.H.	"	0,1868	0,1100	0,1326	0,1942	
III M.J.	"	0,1706	0,1218	0,1150	0,1538	
IV H.M.	"	0,1380	0,0930	------	------	
V W.K.	"	0,1735	0,1409	0,1051	0,1763	
VI N.E.	"	0,1517	0,0982	0,1504	0,2156	
VII St.M.	"	0,1438	0,1267	0,1477	0,1713	
VIII P.H.	"	0,1300	0,1083	0,0751	0,0823	
IX H.A.	"	0,1267	0,0962	0,0766	0,1797	
X O.R.	"	0,1105	------	------	------	
XI D.H.	"	0,0955	0,1092	------	------	
XII D.H.	"	0,1203	0,0802	0,0579	0,0400	
XIII P.G.	"	0,1504	0,1222	0,1094	0,0412	
XIV F.U.	"	0,3002	0,1700	0,1761	0,0465	
XV T.K.	"	0,1538	0,1661	0,1939	0,1301	
XVI T.S.	Presuren	0,1318	0,1063	0,1063	0,1074	
XVII E.B.	"	0,1897	0,1562	0,1883	0,2521	
XVIII F.M.	"	0,2310	0,1889	0,0674	0,0775	
XIX V.M.	"	0,1656	0,0181	0,0127	0,0229	
XX B.P.	"	0,1836	0,1212	0,1689	0,0554	
XXI W.F.	"	0,1640	0,1648	0,1659	0,0934	
XXII R.J.	"	0,1572	------	0,0312	0,0482	0,1360
XXIII L.St.	"	0,2251	0,1232	0,0182	0,0475	
XXIV L.O.	"	0,1604	0,1284	0,0900	0,1259	
XXV M.O.	"	0,2185	0,2266	0,0605	0,0842	
XXVI Sch.E.	Neurolept	0,2173	0,0830	0,0715	0,0524	
XXVII A.H.	Presuren	0,2044	------	------	------	
XXVIII R.H.	Neurolept	0,2531	0,1891	0,1805	0,2160	
XXIX Sch.A.	"	0,1699	0,1243	0,1013	0,0442	
XXX E.M.	"	0,2037	0,0525	0,0576	0,0435	
XXXI R.H.	"	0,1210	0,0481	0,0144	0,0584	0,1523
XXXII G.A.	"	0,1689	0,1464	0,1138	0,0177	0,1460
XXXIII H.A.	"	0,0957	0,0186	0,0138	0,0385	
XXXIV H.M.	"	0,1280	0,1052	0,1395	0,1245	0,1786
XXXV W.M.	"	0,1346	0,0249	0,0174	0,0379	
XXXVI Z.I.	"	0,1726	0,1256	0,1064	0,1408	

3. Bromthaleinwerte nach Narkosemitteln aufgeschlüsselt

Patient	Narkosemittel	a	d	e
II	Halothan	5,50 %	19,00 %	
V	"	2,29 %	8,20 %	
VIII	"	13,00 %	12,30 %	
IX	"	3,40 %	5,49 %	
XI	"	14,83 %	26,60 %	
XII	"	1,82 %	28,60 %	
XIII	"	11,00 %	30,80 %	
XIV	"	4,70 %	36,50 %	
XV	"	16,90 %	40,80 %	
XVI	Presuren	19,00 %	41,70 %	
XVII	"	22,50 %	47,10 %	
XVIII	"	18,30 %	63,80 %	
XIX	"	22,30 %	67,30 %	
XX	"	26,90 %	54,90 %	24,40 %
XXI	"	7,46 %	35,60 %	
XXII	"	2,29 %	24,60 %	
XXIII	"	21,50 %	44,40 %	
XXIV	"	12,10 %	39,80 %	
XXV	"	19,70 %	24,90 %	
XXVI	Neurolept	6,51 %	10,40 %	
XXVIII	"	4,58 %	9,80 %	
XXIX	"	6,60 %	24,30 %	
XXX	"	10,87 %	19,70 %	
XXXII	"	4,02 %	16,05 %	

a = Bestimmung mindestens 24 Stunden vor Operation
d = Bestimmung 24 Stunden nach Operation
e = 7 Tage nach Operation

Wichtig ist zu erwähnen, daß ein Großteil der Probanden bereits vor der Narkose pathologische Werte aufweist.

4. Statistische Auswertung der Meßergebnisse

Da es sich bei den angeführten Ergebnissen nur um subjektive Eindrücke handelt, bedarf es einer statistischen Auswertung. Dazu verwendeten wir die statistischen Rechenblätter nach Prof. Dr. med. H e i t e , Marburg a. d. Lahn, ferner (11, 97).

a. Mittelwertstatistik:

Berechnung von Mittelwert, Värianz und Standardabweichung.

Gegeben ist die Anzahl von Meßwerten der streuenden Größe x, allgemein x_i. Gesucht sind die Größen:

Mittelwert $\bar{x}$ = arithmetisches Mittel von N Meßwerten
Varianz s^2 = Streuungsquadrat von N Meßwerten
Standard-Abweichung s = Streuung von N Meßwerten

Die Durchführung der Rechnung erfolgte nach folgender Formel:

Durchschnitt $\bar{x}$: $$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{N}$$

Varianz s^2 : $$s^2 = \frac{\sum x_i^2 - \frac{(\sum x_i)}{N}}{N - 1}$$

Berechnung der Vertrauensgrenze des unbekannten Mittelwertes μ.
Mit Hilfe des errechneten Durchschnitts $\bar{x}$, der Zahl N

der Meßwerte und der Größe s^2 der Varianz läßt sich ein Vertrauensintervall angeben, innerhalb dessen der unbekannte Mittelwert μ liegt.

$$\text{Vertrauensintervall} = \bar{x} \pm t\sqrt{\frac{s^2}{N}}$$

Die Rechengröße t wird den statistischen Tabellenwerken für die t-Funktion (19) entnommen.

Tabelle:

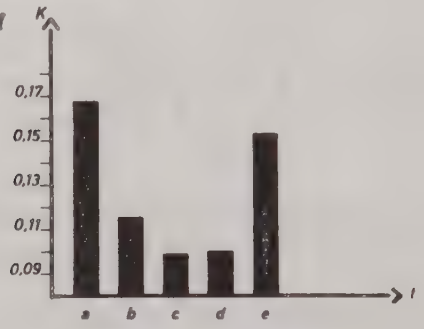
Mittelwert, Varianz, Standardabweichung, Vertrauensgrenze für μ, geordnet nach Narkosemittelgruppen und für das Gesamtkollektiv.

Gruppe	t	N	$\bar{x}$	s^2	s	s in % von $\bar{x}$	Vertrauensgrenze obere	untere	innerhalb	in % v. N
Halothan	a	15	0,16	0,0023	0,048	30,7%	0,018	0,13	10	66,7%
	b	14	0,12	0,0068	0,026	21,9%	0,017	0,07	13	92,9%
	c	12	0,12	0,0018	0,042	35,7%	0,15	0,09	5	41,7%
	d	12	0,13	0,0041	0,064	50,4%	0,17	0,09	4	33,3%
Presuren	a	11	0,18	0,0010	0,102	54,9%	0,206	0,16	6	54,5%
	b	9	0,14	0,00006	0,003	1,8%	0,14	0,13	0	0,0%
	c	10	0,09	0,0042	0,021	22,6%	0,14	0,04	4	40,0%
	d	10	0,09	0,0041	0,064	69,8%	0,14	0,05	8	80,0%
Neurolept	a	10	0,17	0,0023	0,048	29,2%	0,20	0,13	5	50,0%
	b	10	0,09	0,0031	0,056	60,8%	0,13	0,05	5	50,0%
	c	10	0,08	0,0033	0,057	69,6%	0,12	0,04	5	50,0%
	d	10	0,08	0,0039	0,063	80,9%	0,12	0,03	7	70,0%
	e	3	0,16	0,0003	0,002	1,1%	0,20	0,12	3	100,0%
Gesamtheit aller Narkotika	a	36	0,17	0,0020	0,045	26,7%	0,18	0,15	14	39,0%
	b	33	0,12	0,0023	0,015	13,2%	0,12	0,11	6	18,0%
	c	32	0,10	0,0031	0,018	17,8%	0,10	0,09	6	19,0%
	d	32	0,10	0,0043	0,021	20,5%	0,12	0,08	8	25,0%
	e	4	0,15	0,0331	0,182	12,1%	0,28	0,03	4	100,0%

a = Messung vor Narkose
b = Messung in tiefer Narkose, 15 min. nach Narkosebeginn
c = Messung 60 min. nach Operationsbeginn
d = 24 Stunden nach Operationsbeginn
e = 7 Tage nach Operationsbeginn

Mittelwertdarstellung der Gesamtheit der getesteten Narkotika zu verschiedenen Bestimmungszeitpunkten auf Grund der Klärwertkonstanten.

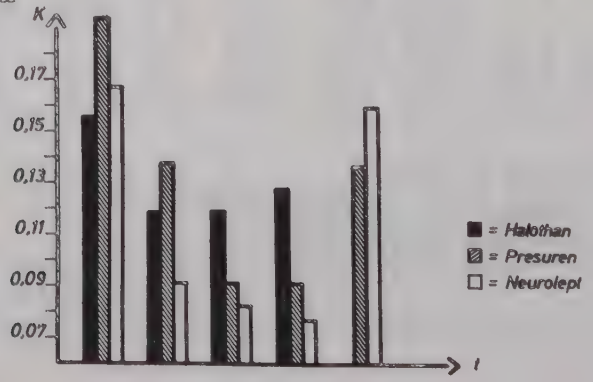
Tab.: I



a = Messung 15 Min. vor Narkosebeginn
b = Messung in tiefer Narkose, etwa 15 Minuten nach Narkosebeginn
c = Messung 60 Min. nach Operationsbeginn
d = Messung 24 Std. nach Operationsbeginn
e = Messung 7 Tage nach Operationsbeginn

Mittelwertdarstellung der Gesamtheit der getesteten Narkotika zu gleichen und zu verschiedenen Bestimmungszeitpunkten auf Grund der Klärwertkonstanten.

Tab.: II



Graphische Darstellung I und II

Die Mittelwertstatistik unter Einbeziehung des Vertrauensintervalls zeigt für die Ausgangswerte keine erheblichen Differenzen, während sich für die einzelnen Untersuchungen zu den verschiedenen Bestimmungszeiten erhebliche Abweichungen innerhalb und zwischen den Gruppen erkennen lassen. Diese wiederum sind different gegenüber den Durchschnittswerten, wenn man das Gesamtkollektiv der Patienten zusammenfaßt. Dabei zeigt sich, daß ein Teil der Standardabweichungen ausgedrückt in Prozent von $\bar{x}$ verhältnismäßig große Werte annimmt. Dies ist bei der partiellen Inhomogenität in Bezug auf die Grunddiagnose des vorliegenden Patientenkollektivs nicht verwunderlich. Betrachtet man jedoch die Gesamtzahl von N, die innerhalb der Vertrauensgrenzen liegt, so ergibt sich bis auf wenige Gruppen eine gute Häufigkeitsverteilung und bei der weiteren, hier jedoch nicht wiedergegebenen Überprüfung, ein etwa biasfreies Kollektiv.

b. Varianzanalyse zwischen den Gruppen zum gleichen Zeitpunkt

Um zu überprüfen, ob zwischen den einzelnen Narkosegruppen signifikante Unterschiede in Bezug auf die Elimination des Goldkolloids bestehen, wurde im Anschluß an die Mittelwertstatistik eine Varianzanalyse zwischen den Gruppen zum gleichen Zeitpunkt durchgeführt. Der Rechenweg gestaltet sich wie nachstehend: Es wird bei den unten angeführten Eingangswerten die Summe der Abweichungsquadrate (SAQ) zwischen und innerhalb der Gruppen bestimmt. Ferner werden die Durchschnittsquadrate errechnet. Mittels F - Test nach

R. A. F i s c h e r (19) wird anschließend geprüft, ob die Nullhypothese aufrecht erhalten werden kann. Nur wenn dies zu verneinen ist, kann mit dem Student-Test (t-Test) (19) die Mittelwertdifferenz über die Durchschnittsquadrate geprüft werden.

Eingangswerte: x_i = Summe der Einzelwerte

$(x_i)^2$ = Summe der Einzelwerte quadriert

x_i^2 = Summe der Quadrate der Einzelwerte

N = Anzahl der Einzelwerte

Tabelle

Varianzanalyse zwischen den Gruppen zum gleichen Zeitpunkt

t	F – Test			t – Test (Differenzvergleich)											
				Halothan-Neurolept				Halothan-Presuren				Presuren-Neurolept			
	F_{emp}	F_{tab}	J. W.	t_{emp}	J. W.	△	%	t_{emp}	J. W.	△	%	t_{emp}	J. W.	△	%
a	1,60	3,29	5%	0,61	60%	-0,011	7,01	1,67	20%	-0,029	18,7%	0,95	40%	0,0182	9,85
b	1,47	3,32	5%	1,80	10%	0,027	22,40	1,20	30%	0,019	15,9%	2,80	1%	0,0453	33,00
c	0,13	3,33	5%	1,49	20%	0,037	30,90	1,13	30%	0,028	23,4%	0,35	80%	0,0089	9,78
d	1,79	3,33	5%	1,82	10%	0,049	39,10	1,35	20%	0,035	27,9%	0,50	70%	0,0141	15,40

J. W. = jeweils zugehörende Irrtumswahrscheinlichkeit

t = Zeitpunkt der Messung

△ = Differenzwert

Der zunächst durchgeführte F-Test für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ergibt in allen Fällen ein größeres tabellarisches F als ein empirisches F. Dies entspricht der geforderten Voraussetzung, daß F bei zufälligem Herausgriff aus der Gesamtheit nicht signifikant werden darf, da sonst die Voraussetzung der Varianzhomogenität, die für den anschließenden t-Test notwendig ist, nicht gegeben ist. Der anschließende t-Test zeigt beim Vergleich der einzelnen Gruppen signifikante Differenzen. Zum Teil werden diese jedoch nicht erkennbar, es bestehen statistisch gesicherte Unterschiede zwischen Halothan und Neurolept in tiefer Narkose und 24 Stunden nach Narkose. Für den Halothan- und Presurenvergleich ergeben sich keine sicher signifikanten Differenzen. Beim Vergleich Presuren-Neurolept zeigt sich nur für die Werte in tiefer Narkose eine mit 1,0 % Irrtumswahrscheinlichkeit statistisch sicherbare Mittelwertdifferenz.

c. Mittelwertvergleich innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Bestimmungszeitpunkten

Das obige Ergebnis scheint, sofern man die Einzelwerte kritisch betrachtet, unbefriedigend. Um eine noch klarere Differenzierung zu erreichen, muß man die Mächtigkeit der statistischen Prüfungsverfahren erhöhen. Es wird deshalb zunächst erst die statistische Prüfung der Mittelwertdifferenzen innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Zeitpunkten mit gleichzeitiger Bestimmung der numerischen und prozentualen Abweichung vom jeweiligen Ausgangswert des statistischen Modells untersucht.

Diese statistische Prüfung wird nach dem gleichen Modus, wie die vorhergehende Berechnung durchgeführt.

Tabelle

Mittelwertvergleich innerhalb der Gruppen zu den verschiedenen Bestimmungszeitpunkten

	Vergleichsreihe 1				Vergleichsreihe 2				Vergleichsreihe 3				Vergleichsreihe 4			
Narkose-mittel	st. M	J. W.	△	△ in %	st. M	J. W.	△	△ in %	st. M	J. W.	△	△ in %	st. M	J. W.	△	△ in %
H	a/b	5	0,04	24,0	b/c	98,0	0,001	0,4	c/d	70,00	-0,0080	6,3				
	a/c	5	0,04	23,6	b/d	70,0	-0,009	6,7								
	a/d	10	0,03	18,5												
P	a/b	6	0,05	25,8	b/c	10,0	0,05	33,6	c/d	0,99	-0,0005	0,55	d/e	50,0	-0,045	32,7
	a/c	0,1	0,09	50,7	b/d	10,0	0,05	33,0	c/e	50,00	-0,045	33,00				
	a/d	0,1	0,09	50,5	b/e	99,0	-0,001	0,8								
	a/e	50,0	0,05	26,4												
N	a/b	0,1	0,075	44,9	b/c	60,0	0,01	10,9	c/d	70,00	0,0047	5,7	d/e	0,1	-0,082	105,4
	a/c	0,1	0,084	50,7	b/d	30,0	0,014	15,2	c/e	0,1	-0,077	93,6				
	a/d	0,1	0,089	53,5	b/e	0,1	-0,067	73,2								
	a/e	60,0	0,008	4,5												

Halothan
$P_{emp.}$ 2,07
H = $P_{tab.}$ 2,94
J. W. 5%

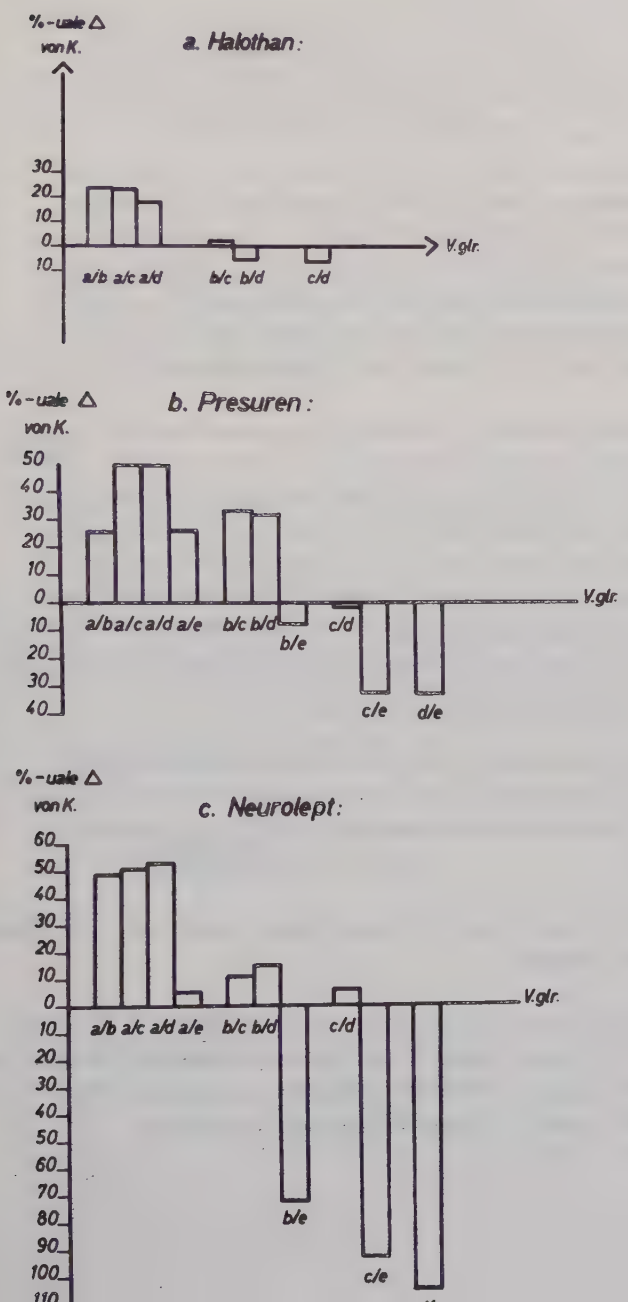
Presuren
$P_{emp.}$ 5,03
P = $P_{tab.}$ 2,63
J. W. 5%

Neurolept
$P_{emp.}$ 5,01
N = $P_{tab.}$ 2,62
J. W. 5%

△ = Differenzwert
st. M. = statistisches Modell
J. W. = Irrtumswahrscheinlichkeit

Graphische Darstellung der prozentualen Differenzen der einzelnen Narkotika zu verschiedenen Bestimmungszeitpunkten auf Grund der Klärwertkonstanten.

Tab.: III



Graphische Darstellung III

In der Halothangruppe ergeben sich statistisch gesicherte Unterschiede zwischen der Durchblutung der Leber vor Narkose und in tiefer Narkose, zwischen vor Narkose und 60 Minuten in tiefer Narkose.

In der Presurengruppe besteht im Gegensatz zu Halothan zwischen den Werten vor Narkose und in tiefer Narkose keine Signifikanz, diese besteht jedoch zwischen den Werten vor Narkose und 60 Minuten in tiefer Narkose nach Op.-Beginn, und zwischen der Durchblutung vor Narkose und 24 Stunden nach Narkosebeginn.

In der Neuroleptgruppe finden wir gesicherte Differenzen zwischen der Durchblutung vor und 15 Minuten nach Narkosebeginn, zwischen vor Narkose und 60 Minuten nach Op.-Beginn, zwischen vor Narkose und 24 Stunden nach Op.-Beginn, zwischen 15 Minuten nach Narkosebeginn und 7 Tagen nach Op,-Beginn, zwischen 60 Minuten nach Op.-Beginn und 7 Tagen nach Narkose und zwischen 24 Stunden nach und 7 Tagen nach Narkose. Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt in jedem Fall 0,1 %.

Zusammenfassend ergibt sich aus dieser statistischen Prüfung, daß Halothan eine rasche, aber nicht lange anhaltende depressorische Auswirkung auf die Leberdurchblutung hat.

Presuren hat gegenüber Halothan einen stärkeren und länger anhaltenden Effekt.

Neurolept hingegen zeigt eine rasch eintretende Wirkung, die etwa 24 Stunden anhält. In einzelnen Fällen konnte der Effekt über 7 Tage beobachtet werden, im Durchschnitt besteht jedoch nach 7 Tagen weitgehende Erholung.

d. Varianzanalyse der Mittelwerte ohne Berücksichtigung des Narkotikums für das Gesamtkollektiv der getesteten Patienten zu verschiedenen Bestimmungszeitpunkten

Überprüft man das Gesamtkollektiv zu verschiedenen Bestimmungszeitpunkten nach dem gleichen Gesichtspunkt und gleichen Rechenmodus wie beim Mittelwertvergleich innerhalb der Gruppen, so zeigt sich entsprechend dem Summationseffekt der Einzelwerte für die Gruppen eine Signifikanz bis 24 Stunden nach Narkose.

Tabelle

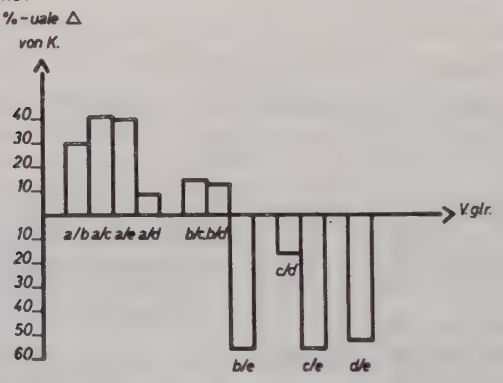
t-Test der Differenzwerte in Gesamtheit der Narkotika zum jeweiligen Zeitpunkt

	Vergleichsreihe				Vergleichsreihe				Vergleichsreihe				Vergleichsreihe			
	st. M.	J. W. %	△	△ in %	st. M.	J. W.	△	△ in %	st. M.	J. W. %	△	△ in %	st. M.	J. W.	△	△ in %
Gesamt	a/b	0,1	0,050	30,1	b/c	30	0,017	14,4	c/d	99,5	-0,0016	16,0	d/e	10	-0,053	52,7
$F_{emp.}$ 548,6	a/c	0,1	0,069	41,0	b/d	40	0,015	13,2	c/e	10,0	-0,0550	55,2				
$F_{tab.}$ 2,4	a/d	0,1	0,067	40,0	b/e	30	-0,038	55,2								
	a/e	70,0	0,014	8,5												

△ = Differenzwert von $\bar{x}$
st.M. = statistisches Modell
J.W. = Irrtumswahrscheinlichkeit in % von $\bar{x}$

Graphische Darstellung der prozentualen Differenzen der Klärwertkonstanten zwischen verschiedenen Bestimmungszeitpunkten der Gesamtheit aller Narkosemittel.

Tab.: IV



Graphische Darstellung IV

Es ergibt sich ein Abfall der Leberdurchblutung um 30,1 % fünfzehn Minuten nach Narkosebeginn und um weitere 10,9 % eine Stunde nach Operationsbeginn. Vierundzwanzig Stunden nach Narkose ist die Leberdurchblutung immer noch um 40 % des Ausgangswertes erniedrigt, nach sieben Tagen ist sie weitgehend normalisiert, der Abfall beträgt nur noch 8,5 %.

e. Mittelwertvergleich nach Narkosemittel und Zeitpunkt der Messung

Um auch an dieser Stelle zu beweisen, daß die Signifikanzberechnung in diesem Kollektiv sehr stark von der Mächtigkeit des angewendeten Testverfahrens abhängt, wurden in der letzten Tabelle die Ergebnisreihen des sehr empfindlichen statistischen Verfahrens der paarweisen Differenzwertbildung mit anschließendem t-Test durchgeführt. Die Berechnung gestaltet sich wie folgt: Gegeben ist die Anzahl N jeweils zwei zusammengehöriger Meßwerte der streuenden Größen x und y, allgemein x_i, y_i. Aus diesem Meßwertpaar wird die Differenz d_i gebildet. In Durchführung der Rechenanweisung wird die Testgröße t errechnet, die angibt, um wieviel mal der

Durchschnitt $\bar{d} = \frac{\sum d_i}{N}$, größer ist als der geschätzte Stichprobenfehler des Mittelwertes

$$\sqrt{\frac{s^2}{N}}, \text{ mit } s^2 = \frac{\sum d_i^2 - \frac{(\sum d_i)^2}{N}}{N - 1}$$

Durch Tabellarvergleich des errechneten t-Wertes wird die Irrtumswahrscheinlichkeit ermittelt.

Tabelle
t-Test der Differenzwerte nach Narkosemittel und Zeitpunkt der Messung

Gruppe	N	st. M.	d.	s^2d	sd	t_{err}	t_{tab}	J.W.in%
Halothan	12	a/b	0,049	0,0011	0,0326	5,16	4,44	0,1 %
		a/c	0,054	0,0012	0,0341	17,45	4,44	0,1 %
		a/d	0,065	0,0047	0,0216	3,28	3,11	1,0 %
		b/c	0,024	0,00016	0,0128	6,46	4,44	0,1 %
		b/d	0,061	0,00128	0,0357	5,87	4,44	0,1 %
		c/d	0,055	0,00145	0,0381	4,96	4,44	0,1 %
Presuren	9	a/b	0,050	0,0022	0,047	3,21	2,89	2,0 %
		a/c	0,088	0,0067	0,082	3,20	2,89	2,0 %
		a/d	0,103	0,00082	0,029	34,04	5,04	0,1 %
		b/c	0,058	0,0035	0,060	2,90	2,82	2,0 %
		b/d	0,063	0,02606	0,161	4,73	3,83	0,5 %
		c/d	0,040	0,00134	0,037	3,28	2,89	2,0 %
Neurolept	10	a/b	0,075	0,00198	0,4444	6,83	4,78	0,1 %
		a/c	0,087	0,00122	0,0350	7,83	4,78	0,1 %
		a/d	0,089	0,00345	0,0588	4,79	4,78	0,1 %
		b/c	0,018	0,00013	0,0116	4,79	4,78	0,1 %
		b/d	0,035	0,00150	0,0339	2,88	2,82	2,0 %
		c/d	0,037	0,00070	0,0265	4,36	3,69	0,5 %

st. M. = statistisches Differenzmodell
d = Mittelwert der Differenzen
s^2d = Varianz der Differenzen
sd = Standardabweichung der Differenzen

Hierbei ergeben sich in allen statistischen Vergleichsmodellen Differenzen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,1 bis 2,0 %

5. Bromthaleinwerte nach Narkosemitteln aufgeschlüsselt

Die Ergebnisse des Bromthaleintests, der vor und nach der Operation durchgeführt wurde, sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

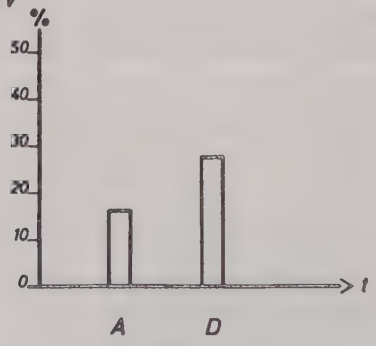
Narkosemittel	N	A	B	C	D
Halothan	9	8,16	23,1	14,94	183
Presuren	10	17,2	44,41	27,21	159
Neurolept	5	6,51	16,05	9,54	146
Gesamt	24	10,62	27,85	17,23	162

N = Anzahl der untersuchten Patienten
A = Durchschnittswert der Untersuchungen 24 Std. nach Narkose
B = Durchschnittswert der Untersuchungen 24 Stunden nach Narkosebeginn
C = Differenz der Untersuchungen vor und 7 Tage nach Narkose
D = Differenz der Untersuchungen vor und 24 Std. nach Narkose in Prozent

Halothan bringt innerhalb des Vierundzwanzigstundenintervalls die höchste prozentuale Erhöhung gegenüber dem Ausgangswert.

Mittelwertvergleich des Gesamtkollektivs der getesteten Narkotika nach Durchführung des Bromthaleintests.

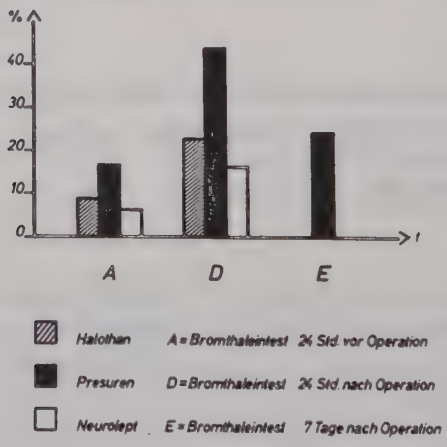
Tab.: V



A = Bromthaleintest 24 Std. vor Operation
D = Bromthaleintest 24 Std. nach Operation

Mittelwertvergleich der einzelnen Narkotika nach Durchführung des Bromthaleintests.

Tab.: VI



6. Blutdruckwerte nach Narkosemittel und in Gesamtheit aufgeschlüsselt

Die Durchschnittswerte des laufend und speziell bei Blutabnahme gemessenen Blutdrucks wurden in folgenden Tabellen zusammengefaßt.

Blutdruckwerte vor, während und nach Narkose und Operation, Gesamt und nach Narkosemitteln

Gruppe	N	1. Messung a				2. Messung 10' vor b			
		syst.		diast.		syst.		diast.	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Gesamt	34	122,2	24,0	74,1	9,8	115,0	20,1	70,6	14,7
Halothan	14	115,7	17,9	75,0	10,9	118,6	22,1	75,0	14,5
Presuren	10	133,0	32,7	73,0	8,2	111,0	13,7	65,0	9,7
Neurolept	10	120,5	19,8	74,0	10,8	114,0	23,2	70,0	18,3

a = Messung vor Narkose
b = Messung in tiefer Narkose, 15 min. nach Narkosebeginn
c = Messung 60 min. nach Operationsbeginn
d = Messung 24 Std. nach Operationsbeginn
N = Anzahl der Meßwerte
$\bar{x}$ = arithmetischer Mittelwert
s = Standartabweichung

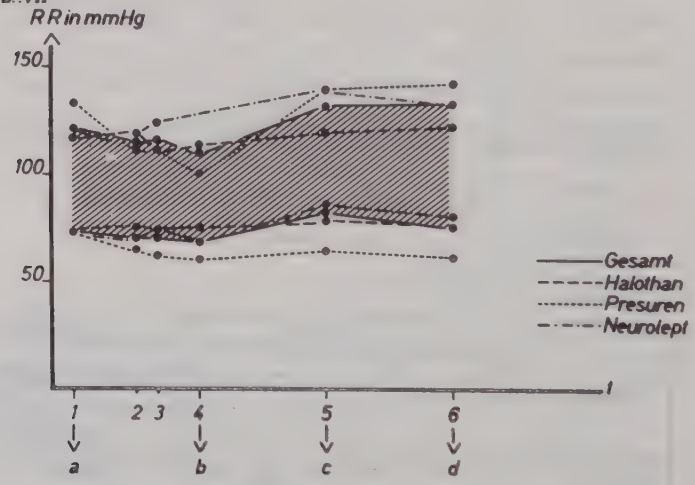
Gruppe	N	3. Messung 5' vor b				4. Messung b			
		syst.		diast.		syst.		diast.	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Gesamt	34	115,9	18,9	70,14	15,6	110,0	22,9	68,24	15,10
Halothan	14	113,6	20,2	73,60	15,0	114,3	22,2	73,60	11,50
Presuren	10	111,0	19,7	62,50	14,0	101,0	23,3	61,00	15,20
Neurolept	10	124,0	15,1	73,00	15,7	113,0	23,1	68,00	17,50

Gruppe	N	5. Messung c				6. Messung d			
		syst.		diast.		syst.		diast.	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Gesamt	34	130,4	22,7	79,1	16,0	130,2	23,8	74,31	9,1
Halothan	14	119,3	21,3	77,9	16,2	122,1	27,5	75,00	10,0
Presuren	10	138,5	20,0	74,0	12,6	140,5	20,5	70,50	7,6
Neurolept	10	138,0	22,5	86,0	14,3	132,0	8,4	80,00	7,1

Bei der sechsten Messung ist die Anzahl der Neuroleptprobanden 5, wodurch sich die Gesamtzahl auf 29 erniedrigt.

ø Blutdruckwerte systolisch und diastolisch zu sechs verschiedenen Meßzeitpunkten nach Narkosemitteln geordnet

Tab.: VII



Die folgende Tabelle, die den eindeutigeren Aussagewert besitzt, stellt zusammen mit der anschließenden graphischen Darstellung die Blutdruckamplitude zum jeweiligen Meßzeitpunkt dar.

Tabelle

Durchschnittliche Blutdruckamplitude zu den verschiedenen Meßzeitpunkten, Gesamt und nach Narkosemitteln geordnet.

	N	1. Messung			2. Messung			3. Messung			4. Messung			5. Messung			6. Messung		
		$\bar{d}$	p	q	$\bar{d}$	p	q	$\bar{d}$	p	q	$\bar{d}$	p	q	$\bar{d}$	p	q	$\bar{d}$	p	q
G	34	48,09	39,0	65	44,4	39,0	64	45,74	39,0	73,5	41,8	38,0	61,0	51,3	39,0	64,0	55,9	42	75
H	14	40,70	35,0	54	43,6	37,0	58	40,00	35,0	54,0	40,7	35,8	55,0	41,4	35,0	53,5	47,1	38	63
P	10	60,00	45,0	82	46,0	40,5	71	48,50	43,5	77,5	40,0	39,5	65,5	64,5	46,5	87,0	70,0	50	100
N	10	46,50	38,5	63	44,0	38,5	64	51,00	41,0	70,0	45,0	40,0	66,5	52,0	38,0	61,0	52,0	39	65

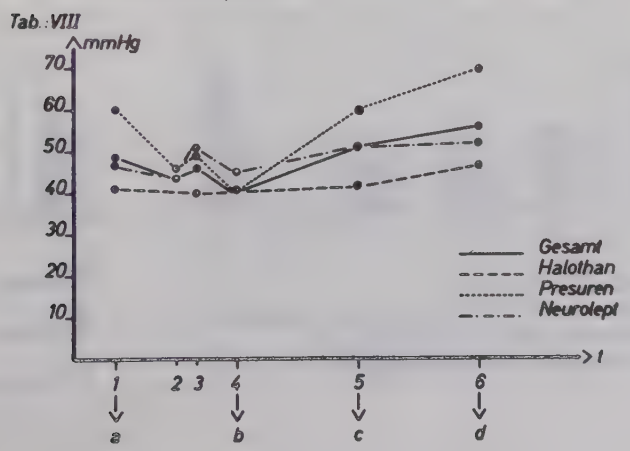
G = Gesamt
H = Halothan
P = Presuren
N = Neurolept

$\bar{d}$ = Amplitude
p = $\bar{d}$ in % von $\bar{x}$ systolisch
q = $\bar{d}$ in % von $\bar{x}$ diastolisch
N = Anzahl der Probanden

Bei der sechsten Messung ist die Anzahl der Neuroleptprobanden 5, die Gesamtanzahl 29

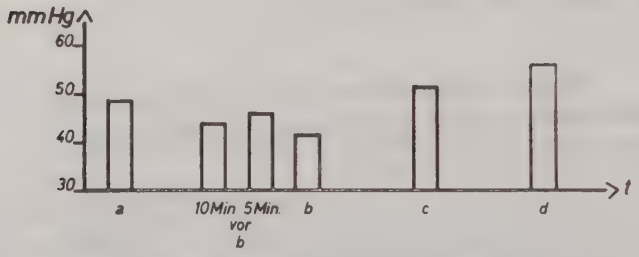
Blutdruckamplitude zu sechs verschiedenen Meßzeitpunkten

(nach Narkosemitteln geordnet)



Graphische Darstellung der Differenzwerte der Blutdruckamplituden in Gesamtheit zu verschiedenen Bestimmungszeitpunkten

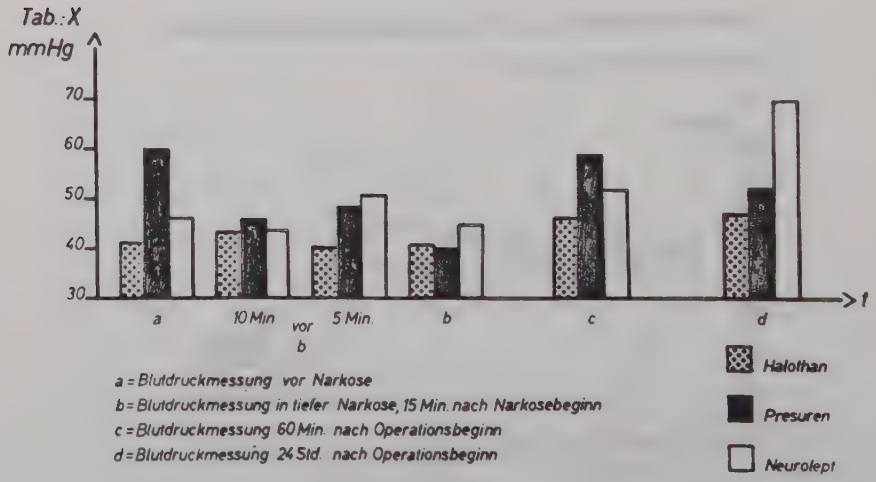
Tab.: IX



a = Blutdruckmessung vor Narkose
b = Blutdruckmessung in tiefer Narkose, 15 Min. nach Narkosebeginn
c = Blutdruckmessung 60 Min. nach Operationsbeginn
d = Blutdruckmessung 24 Std. nach Operationsbeginn

Graphische Darstellung der Differenzwerte der Blutdruckamplituden innerhalb der Narkosegruppen zu den verschiedenen Bestimmungszeitpunkten.

Tab.: X



a = Blutdruckmessung vor Narkose
b = Blutdruckmessung in tiefer Narkose, 15 Min. nach Narkosebeginn
c = Blutdruckmessung 60 Min. nach Operationsbeginn
d = Blutdruckmessung 24 Std. nach Operationsbeginn

Tabelle Prozentualer und Differenzwertvergleich von $\bar{x}$ der Meßzeitpunkte

Gruppe	Vergleichsgruppe 1					Vergleichsgruppe 2					Vergleichsgruppe 3					Vergleichsgruppe 4					Vergleichsgruppe 5				
	syst.		st. M.	diast.		syst.		st. M.	diast.		syst.		st. M.	diast.		syst.		st. M.	diast.		syst.		st. M.	diast.	
	△	≠		△	≠	△	≠		△	≠	△	≠		△	≠	△	≠		△	≠	△	≠		△	≠
Gesamt	7,00 6,30 12,20 -8,20 -1,87	5,80 5,20 10,00 6,70 8,50	1/2 1/3 1/4 1/5 1/6	3,51 3,97 5,87 5,00 0,20	4,70 5,40 7,90 6,80 0,30	-0,88 5,00 -15,40 -15,20	0,7 4,1 12,6 12,4	2/3 2/4 2/5 2/6	0,46 2,36 -8,51 -3,71	0,6 3,2 11,5	5,88 -14,50 -14,30	4,8 11,9 11,7	3/4 3/5 3/6	1,90 -8,97 -4,17	2,5 12,0 5,7	-20,40 -20,20	16,7 16,4	4/5 4/6	-10,87 -6,07	14,5 8,2	0,23	0,2	5/6	4,8	6,5
Halothan	-2,90 3,10 1,40 -2,60 -6,40	2,50 1,80 1,20 2,10 5,50	1/2 1/3 1/4 1/5 1/6	0,00 1,40 1,40 -2,90 0,00	0,00 1,80 1,80 3,90 0,00	5,00 4,30 -0,70 -4,50	4,3 3,7 0,6 3,8	2/3 2/4 2/5 2/6	1,40 1,40 -2,90 0,00	1,8 1,8 3,9 0,0	-0,70 -5,70 -8,50	0,6 4,9 7,3	3/4 3/5 3/6	0,00 -4,30 -1,40	0,0 -5,9 -1,8	-5,00 -7,80	4,3 6,7	4/5 4/6	-4,30 -1,40	5,9 1,8	-1,80	2,4	5/6	3,9	3,9
Presuren	22,00 22,00 32,00 -3,50 -7,00	10,50 16,50 24,00 4,10 5,00	1/2 1/3 1/4 1/5 1/6	8,00 10,50 12,00 -1,00 2,70	11,00 14,50 16,50 1,40 3,40	0,00 10,00 -27,50 -29,50	0,0 7,5 20,5 22,2	2/3 2/4 2/5 2/6	2,50 4,00 -9,00 -5,50	3,4 5,5 12,0 7,5	10,00 27,50 -29,50	7,5 20,5 22,2	3/4 3/5 3/6	1,50 -11,50 -8,00	1,4 15,5 11,0	-27,50 -39,50	20,5 30,0	4/5 4/6	-13,00 -9,50	17,5 12,0	-2,00	1,7	5/6	3,5	4,8
Neurolept	6,50 3,50 7,50 -18,00 -11,50	5,40 2,90 4,05 14,90 9,50	1/2 1/3 1/4 1/5 1/6	4,00 1,00 6,00 -12,00 - 6,00	5,40 1,35 8,10 16,20 8,10	-10,00 1,00 -24,00 -18,00	8,3 0,8 20,0 15,0	2/3 2/4 2/5 2/6	-3,00 2,00 -16,00 -10,00	4,0 2,7 21,5 13,5	11,00 -14,00 -8,00	9,2 11,5 6,7	3/4 3/5 3/6	5,00 13,00 7,00	7,5 17,5 9,5	-25,00 -19,00	20,8 16,0	4/5 4/6	-18,00 -12,00	24,3 16,0	0,00	0,0	5/6	0,0	8,1

△ = systolischer bzw. diastolischer Differenzwert
≠ = Differenz in ≠ von $\bar{x}$
st. M. = statistisches Modell der verschiedenen Messungen (1, 2, 3, 4, 5, 6)

Presuren zeigt bis zum Eintritt der tiefen Narkose den stärksten Abfall. Anschließend kommt es jedoch zu einem raschen Anstieg der Blutdruckamplitude über den Ausgangswert hinaus.

Halothan zeigt im Gesamten keine nennenswerte Schwankung. Die Blutdruckamplitude liegt jedoch 24 Stunden nach Narkosebeginn über dem Ausgangswert.

Neurolept zeigt keine nennenswerte Veränderung.

Das Gesamtkollektiv zeigt eine geringe Erniedrigung der Blutdruckamplitude in tiefer Narkose, liegt jedoch 24 Stunden nach Narkosebeginn 10 mm Hg über dem Ausgangswert.

Somit findet man, zieht man die Ungenauigkeit des Meßverfahrens in Betracht, außer bei Presuren keine deutlichen Veränderungen des Blutdrucks.

Auch bei den von uns ständig durchgeführten Pulskontrollen treten keine nennenswerten Schwankungen auf.

D. Diskussion

Wie aus den oben angeführten Beschreibungen über den Einfluß der verwendeten Narkotika auf die Leber hervorgeht, besteht über den Einfluß des Halothans keine einheitliche Meinung, wogegen Presuren bei ikterischen Patienten als das Mittel der Wahl angegeben wird. Die gleiche gefahrlose Anwendung wird bei der Benutzung der Neuroleptanalgesie für schwer lebergeschädigte Patienten beschrieben.

Durch gleichzeitige Anwendung der Kolloid- und Extraktionsmethode konnten wir Schlüsse sowohl auf die Funktionsfähigkeit des Parenchyms, als auch auf die Durchblutung ziehen. Die Entfernung eines leberpflichtigen Stoffes aus dem Blut hängt nicht allein vom Leberparenchym ab, sondern ebenso vom Angebot in der Leberzelle, also von der Größe des Blutstromes durch die Leber. Da kolloidales Gold unabhängig vom Zustand des Parenchyms von den v. Kupfferschen Zellen aufgenommen wird, kann seine Ausscheidung aus dem Plasma als Maß für die Leberdurchblutung dienen.

Unsere Untersuchungen ergaben deutlich abweichende Ergebnisse. Während die Leberdurchblutng nach Injektion sämtlicher Narkosemittel abnimmt, ist der Abfall bei Neurolept und Presuren bedeutend größer als bei Halothan. Die Untersuchungen mit Hilfe der Bromsulfalein-Extraktionsmethode zeigten bei allen Narkotika eine auffallende Minderung der Extraktionsleistung, wobei Halothan die größte Erniedrigung aufweist. Während die Abnahme der Durchblutung 24 Std. nach Narkose noch 40 % beträgt, zeigt die Bromthaleinretention

zu diesem Zeitpunkt noch eine Zunahme von 162 %. Es ist von Interesse zu klären, wodurch die Veränderungen der Leberdurchblutung und der Parenchymfunktion auftreten. Zur Beantwortung dieser Frage müßte man wissen, ob es die Narkosemittel allein sind, oder ob es durch eine Operation ohne Anaesthesie auch zu Veränderungen kommt. Es kann als gesichert angenommen werden, daß die Art des Eingriffes keinen entscheidenden Faktor darstellt, denn die von uns durchgeführten Operationen im Bereich des Halses, des Ober- und Unterbauches zeigen keine unterschiedlichen Veränderungen. Sicher spielen psychische Faktoren eine gewisse Rolle. Durch die sympaticotrope Wirkung könnte es zu einer Beschleunigung der Herzaktion und peripher zu einer Engerstellung der Gefäße kommen. Auch wäre an eine vermehrte Adrenalinausschüttung zu denken. Die Verminderung der Leberdurchblutung müßte dann als periphere Widerstandserhöhung bei Engstellung im Endkapillargebiet der Leber gedeutet werden. Mit dem Absinken der Leberdurchblutung, kommt es zur Abnahme der Parenchymfunktion. Dabei ist auffallend, daß die Durchblutungsminderung nicht mit der Extraktionsminderung parallel läuft. Denn Halothan vermindert die Durchblutung am geringsten, zeigt aber die größte Änderung der Parenchymfunktion. Auffallend ist ferner, daß alle von uns untersuchten Narkotika trotz ihrer verschiedenen chemischen Struktur, trotz ihrer unterschiedlichen Applikationsart Änderungen in der Funktionsleistung der Leber hervorrufen. Dies läßt den Schluß zu, daß die Narkotika an einer uns unbekannten Stelle angreifen. Ort und Art dieses Eingriffes zu bestimmen konnte nicht Aufgabe dieser Arbeit sein.

Im Rahmen dieser Untersuchungen traten nur geringfügige Kreislaufschwankungen auf; ein Zusammenhang mit der jeweiligen Anaesthesietechnik ist möglich.

E. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war es festzustellen, ob Narkosemittel Durchblutungsänderungen im Leberkreislauf etwa im Sinne einer Mehr- oder Minderdurchblutung sowie Funktionsstörungen des Leberparenchyms hervorrufen.

Wir untersuchten das Inhalationsnarkotikum Halothan, das i. v. injizierbare Presuren sowie die Kombination der beiden Grundelemente der Neuroleptanalgesie, Fentanyl und Dehydrobenzoperidol.

Zur Beurteilung der Leberdurchblutung bedienten wir uns der Radiogoldclearance, zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit des Parenchyms des Bromthaleintestes.

Außerdem wurden laufend Blutdruckkontrollen durchgeführt.

Da es bei den Untersuchungen nur auf Vergleichswerte, nicht auf Absolutwerte der Extraktion ankam, konnte die Eliminationsrate pro Leberpassage vernachlässigt werden.

Mit Hilfe der Radiogoldclearance fanden wir bei Untersuchung des Gesamtkollektivs aller Narkotika einen sofortigen Abfall nach Narkosebeginn, er betrug 15 Minuten nach Narkosebeginn 30,1 % und fiel im Laufe einer Stunde um weitere 10,1 % ab. Nach 24 Stunden war die Durchblutung im Mittel immer noch um 40 % unter dem Ausgangswert.

Die gleiche Untersuchung der einzelnen Narkotika gab folgendes Bild: Den geringsten Abfall zeigt Halothan, der Abfall betrug in tiefer Narkose -24 %, die Durchblutung stieg aber nach 24 Std. wiederum auf -20 % an.

Durch Presuren wurde die Durchblutung innerhalb einer Viertelstunde um -25,8 % herabgesetzt, war 60 Minuten nach Narkosebeginn auf -50 % abgefallen, und erst nach 7 Tagen fand sich eine Erholung, die dem Stand des Viertelstundenwertes entsprach.

Neurolept zeigte einen rapiden Abfall, der bereits eine Viertelstunde nach Narkosebeginn -50 % und nach einer Stunde -53,5 % betrug. Eine Woche nach der Operation war eine weitgehende Erholung eingetreten.

Die Bromthaleinretention zeigte 24 Std. nach Narkose einen Anstieg im Gesamtkollektiv um 162 %. Die untersuchten Narkotika zeigten nahezu den gleichen prozentualen Anstieg, wobei Neurolept mit 13 % gegenüber Presuren mit 37 % gegenüber Halothan noch am günstigsten lag. Anscheinend tritt auch hier innerhalb von 7 Tagen eine Steigerung der Durchblutung ein. Der nach Presurenanaesthesie durchgeführte Bromthaleintest war gegenüber dem Ausgangswert nach 7 Tagen noch um 24 % erhöht.

Die Ergebnisse der Blutdruckmessungen zeigten zwar für die einzelnen Narkotika verschiedene Blutdruckamplituden, es traten jedoch keine wesentlichen Veränderungen durch eines der untersuchten Narkotika auf. Im Ganzen gesehen kann man von einem stabilen Gesamtkreislaufverhalten sprechen.

F. Literaturverzeichnis

1. Affolter, H., G. Hartmann, V. Kapfhammer, S. Scheidegger: Akute Massennekrose der Leber nach mehrmaliger Halothannarkose, Schweiz. Med. Wschr. 94, 396 (1964)

2. Anter, I., V. Bay: Steroide als Narkotika unter Berücksichtigung der Veränderungen im Mineralstoffwechsel Anaesthesist 7, 169 - 172 (1958)

3. Behringer, W.: Isotopenstudien über die Wirkung physikalisch-therapeutischen Maßnahmen auf die Leberdurchblutung Dissertation, München (1962)

4. Bergmann, H., W. Vogl: Risikochirurgie und Steroidnarkose Wien. Med. Wschr. 26/27, 536 - 540 (1959)

5. Blalock, A., M. Mason: Observations on blood flow and gaseous metabolism of liver of anaestheticed dogs Am. J. Physiol. 117, 328 (1936)

6. Bock, H., K. Graf, H. Hensel: Fortlaufende Registrierung der Leberdurchblutung am Menschen mit einer Wärmeleitsonde. Klin. Wschr. 35, 487 (1957)

7. Bogner, P., F. Tornettas: 2. Bremer Neuroleptanalgesie-Symposion Springer Heidelberg (1965)

8. Bradley, S., F. Ingelfinger, G. Bradley, J. Curry: The Estimation of Hepatic Blood Flow in Man J. Clin. Invest 24, 890 (1945)

9. Brody, G. L., R. B. Sweet: Halothane anesthesia as a possible cause of massive hepatic necrosis Anesthesiology 24, 29 (1963)

10. Buhr, G., W. F. Henschel: Kreislaufuntersuchungen während der Neuroleptanalgesie, 2 Bremer Neuroleptanalgesie-Symposion (1964) Springer Heidelberg (1965)

11. Cavalli-Sforza, L.: Grundbegriffe der Biometrie, insbesondere der statistischen Methoden bei der Wertmessung biologisch wirksamer Substanzen Gustav Fischer, Stuttgart (1964)

12. Corssen, G., E. F. Domino, R. B. Sweet: Neuroleptanalgesia and Anesthesia Curr. Res. 43, 748 (1964)

13. De Castro, J., P. Mundeleer: Die Neurolept-Analgesie Anaesthesist 11, 10 (1962)

14. Deliyannis, E.: Steroidnarkose beim Kaiserschnitt Geburtshilfe und Frauenheilkunde 19, 1076 (1959)

15. De Mas, A.: Erfahrungen mit der Steroidnarkose bei gynäkologischen Operationen Zentralblatt Gynäk. 80, 587 (1958)

16. Dobkin, A. B.: Die Auswirkung von Fluothane auf Säurebasen-Gleichgewicht Anesthesiology 20:1 10 - 17 (1959)

17. Dobson, E., H. Jones: The beha viour of intravenously injected particulate material Acta medica Scandinavia 144, 173 (1952)

18. Dobson, E.; G. Warner, C. Finney, N. Johnston: The measurement of liver circulation by means of the colloid disappearance rate Circulation 7, 690 (1953)

19. Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen 6 (1962)

20. Doenicke, A.: Vergleichende Serumcholinesteraseaktivitäts-Bestimmungen nach Barbituratnarkosen und Neuroleptanalgesie 2. Bremer Neuroleptanalgesie-Symposion (1964) Springer Heidelberg (1965)

21. Duncan, W. A. M., J. Raventos: The estimation of halothane in tissues British J. Anaesth. 31:7 316 - 320 (1959)

22. Enderby, G. E. H.: Halothane und Hypotension Anaesthesia 15:25 (1960)

23. Ertel, W.: Zur Technik der Hydroxydion-Narkose Zbl. Chir. 83, 2048 (1958)

24. Fellinger, K., A. Neumayr: Fortschritte der Gastroenterologie 289 Urban & Schwarzenberg, München und Berlin (1960)

25. Forgas, I.: Über Erfahrungen mit Halothan Anaestesist 9 No. 7, p. 228 - 229 (1960)

26. Frey, R: Halothan und Leberschaden Anaesthesist 13:9 315 - 316 (1964)

27. Galley, A. H., L. H. Lermann: New technique with hydroxydione Brit. Med. J. 1, 332 (1959)

28. Gemperle, M.: Herabsetzung der Sauerstoffaufnahme in Normothermie durch Neuroleptanalgesie Anaesthesist 14:1 21 - 23 (1965)

29. Glatzl, A.: Steroidnarkose in der Unfallchirurgie Mschr. Unfallheilk. 62, 63 (1959)

30. Grab, W., S. Janssen, H. Rein: Die Leber als Blutdepot Klin. Wschr. 8, 1539 (1929)

31. Grabner, G., A. Neumayr: Eine neue semiquantitative Methode zur fortlaufenden Bestimmung der Leberdurchblutung Wien Zschr. inn. Med. 11, 445 (1956)

32. Graf, K., K. Golenhofen, H. Hensel: Fortlaufende Registrierung der Leberdurchblutung mit der Wärmeleitsonde Pflügers Arch. Physiol. 264, 44 (1957)

33. Graul, E. H.: Strahlensyndrom-Radioaktive Verseuchung Pathogenetische, klinische, prognostische, genetische und sanitätstaktische Probleme im Atomzeitalter Eheling Koblenz 84 (1957)

34. Grayson, J.: Internal calorimetry in determination of thermal conductivity and blood flow J. Physiol. 118, 54 (1952)

35. Green, H. D., S. H. Ngai, M. H. Sulak, J. B. Crow, H. C. Slocum: Effects of anesthetic agents on hepatic structure and function in dogs Anesthesiology 20, 776 (1959)

36. Grewe, G. E., U. Piechowski, D. Zuckert: Praktische Erfahrungen mit der Steroidnarkose bei allgemeinchirurgischen Eingriffen Chirurg 29, 121 (1958)

37. Grindlay, J., J. Herrick, F. Mann: Measurement of blood flow of liver Amer. J. Physiol. 132, 489 (1941)

38. Halothan "Hoechst": Farbwerke Hoechst AG Frankfurt/Main

39. Haubold, U.: Isotopenstudien zur Beeinflußbarkeit der Leberdurchblutung durch konservative Maßnahmen Dissertation München (1963)

40. Heidenberg, W. J., I. S. Torio, J. Cebuls: Halothane hepatitis, an American desease? Lancet 1, 1185 (1963)

41. Heilmeyer, L.: Lehrbuch der Inneren Medizin Springer Verlag 793 (1955)

42. Henke, D., R. Schuster: Zur Frage der Hepatotoxizität von Fluothane aus klinischer Sicht. Brun's Beitr. Klin. Chir. 208, 162 (1964)

43. Hensel, H., J. Ruef: Fortlaufende Registrierung der Muskeldurchblutung am Menschen mit einer Calorimetersonde Pflügers Arch. Physiol. 299, 267 (1954)

44. Hilscher, A.: Akute Massennekrose der Leber nach mehrmaliger Halothannarkose Schweiz. Med. Wschr. 95:4 138 - 139 (1965)

45. Höfer, R., H. Vetter: Radiogold- und Bromsulphalein-Clearance des Plasmas als klinischer Test der Leberfunktion Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung 3, 115 - 124 (1958)

46. Hügin, W., E. Eger: Ballistographic studies on the effect of vasopressor agents in halothane anesthesia Anaesthesist 10, 2 44 - 46 (1961)

47. Hügin, W.: Halothan und Leberschädigung Schweiz. Med. Wschr. 95:4 139 - 140 (1965)

48. Janssen, P., A. H. Jageneau: A new series of potent analgesics: dextro 2:2 - diphenyl-3 methyl-4 morpholino butyrylpyrolidine and related amides. I. Chemical structure and pharmacological activity, J. Phar. Pharmacol. 9, 381 (1957)

49. Janssen, P.: A review of the chemical features associated with stron morphine-like activity Brit. J. Anaesth. 34, 260 (1962)

50. Janssen, P.: Zur Frage des Abbaus und der Ausscheidung der bei der Neuroleptanalgesie zur Anwendung kommenden Pharmaka Anaesthesist 14:1 21 - 23 (1965)

51. Just, O. H.: Leberfunktion und operativer Eingriff Georg Thieme Verlag Stuttgart (1964)

52. Just, O.,K. Ibe: Klinische Erfahrungen mit einem Steroid als Basisnarkotikum Chirurg 26, 505 (1955)

53. Jones, W. M., G. Margolis, C. R. Stephen: Lebertocizität von Inhalationsanaestetika Anestesiology 19:6 715 - 723 (1958)

54. Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler Georg Thieme Stuttgart 204 - 213 (1962)

55. Kenneth, D., M. D. Hall, H. Forbes, M. D. Norris: Respiratory an Cardiovascular Effects of Fluothane in Dogs. Anaesthesiology 19, 3 (1958)

56. Kreuscher, H., R. Frey, A. Madjidi: Die Neuroleptanalgesia and Anesthesia Curr. Res. 43, 748 (1964)

57. Kurka, P.: Die Steroidnarkose. Klinische Erfahrungen mit Hydroxydion Anaesthesist 7, 317 (1958)

58. Landau, E.: Steroid (presuren) basal narcosis Anaesthesia 13, 147 (1958)

59. Landes, G., P. Kummer: Hämodynamische und chemische Leberfunktionsprüfung mittels kombinierter Radiogold-Bromsulphaleinclearance Münch. Med. Wschr. 100, 1525 (1958)

60. Langecker, H.: Der Abbau des Pregnan - 21- 01- 3,20 dionhemisuccinat- Na im menschlichen Organismus Arch. exper. Path. Pharm. 236:1 12 (1959)

61. Laubach, G. D., S. Y. P'an, H. W. Rudel: Steroid Anesthetic Agent. Science 122, 78 (1955)

62. Lindenbaum, J., E. Leiffer: Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia New Engl. J. Med. 268, 525 (1963)

63. Lübke, F.: Über Erfahrungen mit der Steroidnarkose Münch. Med. Wschr. 47, 2319 - 2324 (1961)

64. Mac Donald, D.: A practical and clinical test for liver reserve Surg. 69 - 70 (1939)

65. Martin, R., K. H. Harrichhausen, K. H. Sponer: Hydroxydion als Vollnarkotikum in der Gynäkologie und Geburtshilfe Geburtsh. und Frauenheilk. 20, 1242 (1960)

66. Mayerhofer, O., I. Remes: Basisnarkose mit Steroid Viadril: Anaesthesist 6, 111 (1957)

67. Merck, E.: Medizinisch chemische Untersuchungsmethoden Verlag Chemie Weinheim a. B. 9, 135 (1958)

68. Morris, L. E., S. A. Feldmann: Influence of hypercarbia and hypotension upon liver damage following halothane anesthesia Anaesthesia 18, 32 - 40 (1963)

69. Myers, J.: Hepatic blood flow and splanchinic oxygen consumption of man, their estimation from urea production of bromsulphalein excretion during catheterization of hepatic veins J. Clin. Invest. 26, 1130 (1947)

70. Myers, J., W. Taylor: An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of an hepatic venule J. Clin. Invest. 30, 662 (1951)

71. Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen 4. Aufl. Thieme Stuttgart (1964)

72. München, I.: Über das Verhalten des Blutzuckerspiegels während und nach Neuroleptanalgesie 2. Bremer Neuroleptanalgesie-Symposion (1964) Springer Heidelberg (1965)

73. Neumayr, A., R. Falkner, H. Vetter: Die Bestimmung des Blutabflusses durch die Leber mit kolloidalen radioaktivem Gold Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung Urban und Schwarzenberg München und Berlin 230 - 237 (1955)

74. Oehmig, H.: Halothan-Narkose: Das Phänomen der Isokonzentration Anaesthesist 11;5 156 - 160 (1962)

75. Opderbecke, H. W.: Die Steroidnarkose in der Thoraxchirurgie Thoraxchirurgie 5, 53 (1957)

76. Opderbecke, H. W.: Die Steroidnarkose. Eigenschaften und Indikation Dtsch. Med. Wschr. 46/47, 2041 - 2045 2084 - 2088 (1958)

77. Pabst, H. W., P. Peller, W. Behringer: Isotopenstudien über die Leberdurchblutung und ihre Beeinflußbarkeit Klin. Wschr. 40, 505 (1962)

78. Peller, P.: Die Kolloidclearance der Leber als Indikator der Leberdurchblutung unter der Wirkung physikalischer Therapie Dissertation, München (1962)

79. Pflüger, H.: Erfahrungen mit der Presuren-Narkose Med. Mitt. d. Schering AG 18, Heft 3 (1957)

80. Pichlmayr I., R. Pichlmayr: Zur Frage der Leberschädigung durch Halothan Überblick über Literatur und eigene Untersuchungen Anaesthesist 13:9 293 - 302 (1964)

81. Richter, M.: Verhalten der Serumelektrolyte und Blutgase unter Neuroleptanalgesie Anaesthesist 14 : 1 21 - 23 (1965)

82. Sapirstein, L., A. Simpson: Plasma clearance of rose bengal (tetrajodotetrabromfluorescein) Amer. J. Physiol. 182, 337 (1955)

83. Schmid, R. M., K. Zeller: Indikationen der Steroidbasisnarkose Schweiz. Med. Wschr. 89:28 47 - 743 (1959)

84. Schulz, P.: Fünfstellige logarithmische und trigonometrische Tafeln Buchers Verlag K. G. Bamberg 34, 7 - 31 (1957)

85. Schwiegk, H.: Untersuchungen über die Leberdurchblutung und den Pfortaderkreislauf Arch. Exper. Pharm. 693 (1932)

86. Selkurt, H.: Validity of bromsulphalein (BSP) method for estimating hepatic blood flow Amer. J. Physiol. 175, 461 (1953)

87. Selkurt, E.: Comparison of bromsulphalein method with stimultanes direct hepatic blood flow Circulation Res. 2, 155 (1954)

88. Selye, H.: Studies concerning the anesthetic action of steroid hormones J. Pharmacol. Exper. 73, 127 (1941)

89. Siess, M., B. Schmidt, H. Oehmig, E. Kirchner: Vergleichende Untersuchungen über narkotische Wirkung und Toxität von Halothan und Chloroform an der Maus Bruns' Beitr. klin. Chir. Urban Schwarzenberg, München-Berlin 206, 4 (1963)

90. Stedtfeld, G., H. H. Matthiash: Klinische Untersuchungen bei Steroidnarkosen Zbl. Chir. 81, 2019 (1956)

91. Stedtfeld, G.: Klinische Untersuchungen und Hormonanalysen bei Steroidnarkosen Anaesthesist 6, 113 und 140 (1957)

92. Stedtfeld, G.: Wesen und Möglichkeiten einer verbesserten Steroidanaesthesie Anaesthesist 6, 140 (1957)

93. Stephen, C. R., G. Margolis, L. W. Fabian, M. Bourgeois-Gavardin: Laboratory observations with Fluothane Anesthesiology 19, 770 (1958)

94. Temple, R. L., R. A. Cote, S. W. Gorens: Massive hepatic necrosis following general anesthesia Anesth. Analg. 41, 586 (1962)

95. Tornetta, F. J., H. T. Tamaki: Halothane jaundice and hepatotoxicity J.A.M.A. 184, 658 (1963)

96. Ursinus, W., L. Klimpel, K. Ursinus: Veränderungen des Elektrokardiogramms während der Halothannarkose Dtsch. Ges. Wesen 17 : 10 403 - 406 (1961)

97. Weber, E.: Grundriß der Biologischen Statistik für Naturwissenschaftler, Landwirkte und Mediziner Gustav Fischer Jena 4 (1961)

98. Zinser, H. K., F. F. Bachmann: Die Steroidnarkose in der Geburtshilfe und Gynäkologie Zbl. Gynäk. 80, 1831 (1958)

Zum Abschluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. H. W. P a b s t herzlichst danken für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Dem Direktor des Instituts für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München, Herrn Professor Dr. H. von B r a u n b e h r e n s , danke ich sehr für die Übernahme des Koreferates.

Herrn Dr. J. K l e m m danke ich dafür, daß er mich im Verlauf der Arbeit jederzeit bereitwillig unterstützte.

Herrn und Frau Dr. P i c h l m a y r besaßen die große Freundlichkeit, mir bei den Operationen, die sie durchführten, Gelegenheit zur Blutentnahme zu geben.

Lebenslauf

Am 14.11.39 wurde ich als Sohn des Dr. med. Roland Tauber und dessen Ehefrau Marianne geb. Sprinzl in Aussig/Sudetenland geboren.

Nach der Vertreibung trat ich 1946 in die Volksschule Schongau/Obb. ein. Im Jahre 1961 legte ich mein Abitur in Landsberg am Lech ab.

Im Wintersemester 1961/62 begann ich mein Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken. Seit dem Sommersemester 1962 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im Herbst 1962 bestand ich mein Vorphysikum und im Februar 1964 mein Physikum.

Im Sommersemester 1967 legte ich mein Staatsexamen ab.